

Maladie du Sérum et Anaphylaxie

Le Facteur thyroïdien

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 10 décembre 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PETITDEMANGE (ANDRÉ-CÉLESTE)

*Elève de l'Ecole du Service de Santé militaire
Ancien Externe des Hôpitaux*

NÉ LE 16 MAI 1903, A FRAIZE (VOSGES)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. PERRIN, Professeur . . .	<i>Président.</i>
		RICHON, Professeur . . .	<i>Juges.</i>
		LUCIEN, Professeur . . .	
		DE LAVERGNE, Prof. agr.	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE LORRAINE, RIGOT & C^{ie}

1927

Maladie du Sérum et Anaphylaxie

Le Facteur thyroïdien

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 10 décembre 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PETITDEMANGE (ANDRÉ-CÉLESTE)

Elève de l'Ecole du Service de Santé militaire

Ancien Externe des Hôpitaux

NÉ LE 16 MAI 1903, À FRAIZE (VOSGES)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. PERRIN, Professeur . . .	<i>Président.</i>
		RICHON, Professeur . . .	<i>Juges.</i>
		LUCIEN, Professeur . . .	
		DE LAVERGNE, Prof. agr.	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE LORRAINE, RIGOT & C^{ie}

1927

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, *, I O.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I O ; PRENANT, *, I O ;

WEISS, O *, I O ; BOUIN, O *, I O ;

ANCEL, *, I O ; GARNIER, *, I O ; E. SIMON, *, I O.

Professeurs :

Histoire naturelle médicale	M. P. VUILLEMIN, *, I O.
Médecine légale.....	M. P. PARISOT, O *, I O.
Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, *, I O.
Clinique médicale.....	M. G. ETIENNE, *, I O.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. L. SPILLMANN, *, I O.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	M. R. FROELICH, *, I O.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I O.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. FRUHINSCHOLZ, *, I O.
Histologie.....	M. R. COLLIN, *, I O.
Anatomie descriptive.....	M. M. LUCIEN, *, I O.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	M. P. JACQUES, *, I O.
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, *, I O.
Clinique chirurgicale.....	M. G. MICHEL, *, I O.
Clinique médicale.....	M. L. RICHON, *, I O.
Physique.....	M. DUFOUR, *, I O.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I O.
Chimie médicale.....	M. H. ROBERT, *, I O.
Hygiène.....	M. J. PARISOT, O *, I O.
Clinique chirurgicale.....	M. HAMANT, I O.
Histoire naturelle.....	M. G. THIRY, *, I O, prof. sans chaire.
Physiologie.....	M. P. MATHIEU, I O, prof. sans chaire.

Chargés de Cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. M. PERRIN, *, I O, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. J. PARISOT, O *, I O, professeur.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I O, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)	M. A. BINET, *, I O, agrégé libre.
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSSADE, I O, agrégé.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, A O, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. DE LAVERGNE, *, I O, agrégé.
Cours d'hydrologie	M. M. PERRIN, *, I O, professeur.
Médecine opératoire	M. M. BARTHÉLEMY, *, I O, agrégé.
Electrothérapie et radiologie.....	M. G. LAMY, I O, agrégé.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB, *, I O, agrégé.
Neurologie.....	M. CORNIL, I O, agrégé.
Pharmacologie.....	M. SANNIÉ, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. R. LALANNE, *, I O, docteur.
Education physique	M. L. MERKLEN, docteur.



Agrégés en exercice :

M. L. JOB, *, I O.	M. LAMY, I O.	M. DE LAVERGNE, *, A O.
M. P. JEANDELIZE, A O.	M. MUTEL, *, I O.	M. SANNIÉ.
M. L. CAUSSADE, A O.	M. WATRIN, *, I O.	M. SIMONIN, A O.
M. BARTHÉLEMY, *, I O.	M. CORNIL, I O.	

Agrégés libres

MM. G. GROSS, *, I O ; S. RÉMY, I O ; BUSQUET, I O ; BINET, *, I O.

M. A. PACAUD, I O, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

Mort pour la France

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M LE PROFESSEUR PERRIN

Professeur de Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital Villemin
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES :

M. LE PROFESSEUR RICHON

Professeur de clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR LUCIEN

Professeur d'anatomie
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE LAVERGNE

Chevalier de la Légion d'honneur

A TOUS MES MAÎTRES

A LA FACULTÉ ET DANS LES HÔPITAUX

A MES CHEFS MILITAIRES

INTRODUCTION

A côté de ses propriétés curatives, le sérum possède malheureusement des propriétés nocives, et son injection provoque souvent l'apparition de phénomènes morbides groupés sous le nom d' « accidents sériques ». Parmi ces accidents, les plus fréquemment observés sont ceux qui surviennent presque exclusivement lors d'une primo-injection, après un délai d'incubation de 8 à 10 jours environ, et auxquels on a donné le nom de maladie du sérum.

Entrevus pour la première fois en 1891, par Charles Richet et Héricourt, à la suite de l'injection à un tuberculeux de sérum de chien, ces accidents furent individualisés par Roux, Martin et Chaillou, qui firent à leur sujet une importante communication au Congrès de Budapest de 1894. Mais c'est en 1905 que von Pirquet et Schick publient leur intéressant mémoire sur la maladie du sérum (*Serumkrankheit*) et distinguent les accidents tardifs (maladie du sérum proprement dite) des immédiats et des accélérés, ces deux derniers types relevant d'une réinjection.

Depuis lors, de très nombreux auteurs se sont intéressés à la question; citons entre autres, pour la France :

Netter, Martin, Arloing et Courmont, Marfan, Lesné, V. de Lavergne, etc., etc. Pour ces auteurs, la discussion principale a porté sur la pathogénie de ces accidents. Certains, que nous pourrions appeler « dualistes », les plus nombreux, si nous en jugeons par les monographies, articles et revues générales publiés sur la question, n'hésitent pas à faire des accidents sériques tardifs des manifestations de nature séro-toxiques et à les opposer aux accidents précoces de nature anaphylactique.

D'autres, au contraire, les « unicistes », assimilent la maladie du sérum (nous adoptons intentionnellement ce terme auquel nous gardons le sens primitif que lui ont donné von Pirquet et Schick) aux accidents précoces, et lui reconnaissent une origine anaphylactique.

Le présent travail, que nous entreprenons à l'instigation de notre Maître, M. le professeur agrégé V. de Lavergne — nous ne saurions trop l'en remercier ici — a pour but d'essayer de montrer que la maladie du sérum est bien de nature anaphylactique, c'est-à-dire qu'on peut la considérer comme une manifestation de choc dépendant d'un état de sensibilisation antérieure, même lorsqu'elle survient après une injection unique pratiquée chez un sujet neuf.

Or, parmi les divers arguments qui nous permettront d'établir le bien-fondé de cette opinion, il en est un sur lequel nous avons l'intention d'insister tout particulièrement à cause de sa nouveauté, M. de Lavergne étant le seul qui, jusqu'ici, l'ait mis en évidence. Nous voulons parler du facteur thyroïdien. Dans ces dernières années, en effet, on a beaucoup insisté sur le rôle de la glande thyroïde dans les manifestations de l'anaphylaxie, et à

l'heure actuelle, si l'on ne sait pas encore par quel mécanisme exact elle intervient, on ne doute plus de cette intervention. Nous verrons qu'il est possible de retrouver ce facteur thyroïdien dans la maladie du sérum, et ceci viendra s'ajouter aux autres arguments que nous fournirons en faveur de la nature anaphylactique de cette dernière.

Nous avons divisé notre travail ainsi qu'il suit :

Dans une première partie nous montrerons que, aux points de vue étiologique, symptomatologique et thérapeutique, la maladie du sérum se comporte essentiellement comme les manifestations anaphylactiques.

La deuxième partie nous permettra d'exposer et de réfuter les principales objections tant cliniques que pathogéniques qu'on a opposées à cette conception, et les théories par lesquelles on a cherché à expliquer la maladie du sérum.

La troisième partie sera consacrée à l'étude du facteur thyroïdien, facteur qui existe dans les phénomènes anaphylactiques expérimentaux et cliniques, et que l'on peut mettre en évidence dans la maladie sérique.

Enfin, pour terminer, nous tirerons les conclusions qui découlent logiquement de ces considérations.

PREMIÈRE PARTIE

De l'identité clinique de la Maladie du Sérum et des manifestations anaphylactiques

Un certain nombre d'auteurs, que nous avons qualifiés d' « unicistes », ont la conviction que la maladie sérique est bien d'ordre anaphylactique, mais aucun, à notre connaissance, n'a essayé d'en donner une explication satisfaisante avant notre Maître, M. le professeur agrégé de Lavergne, dont nous partageons entièrement la manière de voir.

Considérons donc le mode de début de la maladie sérique, son évolution et son pronostic habituels, son étiologie, sa symptomatologie (cela nous fournira ainsi l'occasion d'en faire un bref rappel clinique), sa thérapeutique enfin, et voyons, à propos de ces différents points, s'il

existe des objections formelles à la tendance au rapprochement des divers accidents sériques précoces et tardifs. D'autre part, chaque particularité étiologique, clinique ou autre ne se retrouve-t-elle pas dans maints phénomènes de choc spontané ou de nature anaphylactique?

CHAPITRE PREMIER

DÉBUT — ÉVOLUTION — ÉTIOLOGIE

DÉBUT. — Mise à part la question de la période d'incubation, « la plus grave objection » à la théorie anaphylactique que nous réfuterons plus tard, le mode d'apparition de la maladie sérique est absolument soudain, inopiné, brutal, tout comme pour les accidents immédiats. D'un instant à l'autre un sujet, indemne jusque-là de tout trouble morbide, est atteint de manifestations variées, plus ou moins intenses.

ÉVOLUTION. — Là encore, on retrouve la signature des manifestations de choc. La maladie sérique est essentiellement fugace, transitoire. Quelquefois plusieurs poussées ou « vagues » successives se produisent (Perrin), — qualifiées de « rechutes » par certains auteurs (Mouriquand et Juvin), — qui toutes présentent le même caractère fluxionnaire. Il s'agit donc, à n'en pas douter, de phénomènes purement fonctionnels et non lésionnels, comme seraient ceux provoqués par un toxique. Par là même, leur pronostic est habituellement sans gravité,

presque toujours d'une bénignité remarquable, malgré l'allure dramatique qu'ils peuvent un instant revêtir. Naturellement, il y a des exceptions, et des cas de mort ont pu être signalés à la suite d'une injection première de sérum (Vedel et Puech). Mais, en général, il s'agit d'incidents plutôt que d'accidents, et tous les auteurs s'accordent pour dire que la crainte de les voir survenir ne peut contrebalancer les avantages que procure au sujet l'emploi d'une sérothérapie préventive ou curatrice.

ETIOLOGIE. — La nature du sérum ne semblant pas entrer en ligne de compte dans la production des accidents tardifs, pas plus que sa qualité antitoxique ou antimicrobienne ou encore la dose employée ou la voie d'introduction choisie, force est d'admettre que la question terrain prime tout. Or, à cet égard on ne peut qu'être frappé de retrouver à l'origine des troubles observés *les mêmes prédispositions que l'on a signalées chez les sujets qui font le plus volontiers du choc de réinjection*. La maladie du sérum peut évidemment atteindre toutes les personnes. Mais n'est-ce pas les asthmatiques, les migraineux, les épileptiques, les sujets enclins au rhume des foins, à l'urticaire, à l'eczéma, etc., qu'elle frappe de préférence? De plus, toutes les affections précitées ne sont-elles pas de même ordre, anaphylactique? Ces prédisposés, Rapin les comprend dans ses « angioneuroses familiales », Widal les dit atteints de « diathèse colloïdoclasique », Ravaut y range tous les hérédosyphilitiques. Ce sont des sujets qui présentent un terrain spécial d'instabilité humorale, propice à l'éclosion des phénomènes de choc.

Sont encore prédisposés à la maladie du sérum les tuberculeux qui sont des « polysensibilisés », les endocriniens, enfin tous ceux dont le système neuro-végétatif est dans un état d'équilibre anormal, susceptible de se rompre sous l'influence des causes les plus diverses.

CHAPITRE II

SYMPTOMATOLOGIE

De même qu'une injection sous-cutanée de tuberculine (sous-cuti-réaction), telle qu'on la pratiquait jadis chez les tuberculeux dans un but diagnostique, provoque l'apparition de phénomènes de trois ordres :

1° Réaction locale (rougeur au point d'injection, pouvant aller parfois jusqu'à un aspect pseudo-phlegmonneux, comme dans le « phénomène d'Arthus »);

2° Réaction focale (recrudescence, aggravation fréquente du foyer en évolution, que ce soit un foyer de tuberculose externe ou un foyer pulmonaire);

3° Réaction générale enfin, consistant surtout en une élévation de température accompagnée parfois de frissons, céphalée, courbature, nausées et même vomissements;

De même, l'introduction parentérale de sérum (sous-cutané, intra-musculaire, intra-veineuse, intra-rachidienne) provoque ces trois ordres de phénomènes.

Nous allons donc considérer successivement la réaction locale, les réactions focales et les réactions générales, nous demandant, à propos de chacune d'elles, en quoi elles diffèrent des réactions de réinjection et en

montrant que toutes se retrouvent plus ou moins dans les diverses manifestations cliniques du choc, à l'état isolé, ou groupées comme dans la maladie sérique.

1. — Réaction locale.

Tous les auteurs qui ont traité de la maladie sérique n'ont pas assez insisté, à notre avis, sur la réaction survenant au point d'injection du sérum lors d'une primo-inoculation sous-cutanée. Cette réaction locale, cependant, ne diffère pas sensiblement de celle que tous ces auteurs s'accordent à décrire comme l'une des manifestations classiques du choc anaphylactique de réinjection, en la comparant au « phénomène d'Arthus ».

Rappelons donc tout d'abord brièvement en quoi consiste ce dernier : les injections sous-cutanées répétées de sérum de cheval au lapin produisent chez cet animal, au bout d'un certain nombre de piqûres, une réaction locale de plus en plus intense, depuis l'œdème jusqu'à l'escarre. Il convient de souligner, avec Arthus lui-même, que, dans ce phénomène de « séro-anaphylaxie locale », la répétition des injections toujours au même point n'exerce aucune influence, car il se produit de la même façon si la « préparation » de l'animal a été faite par voie péritonéale, par exemple, la dernière injection seule étant pratiquée sous la peau.

Donc, pour en revenir à la maladie sérique, sa première manifestation, quelquefois son unique manifestation, consiste en l'apparition d'un placard éruptif au niveau de la zone d'injection. Cette éruption peut revêtir les types urticariens, accompagnée de prurit, érythé-

mateux simple ou polymorphe. Mais dans de très nombreuses observations, nous avons pu noter localement une peau luisante, tendue, œdémateuse, rouge plus ou moins violacé, chaude. A la cuisson s'ajoute une sensation de tension pénible, rarement douloureuse à proprement parler, et qui va s'accroître à mesure que s'étend le placard. Celui-ci varie, quant à ses dimensions, d'une paume de main à l'infiltration massive de toute la cuisse. Cet aspect fait souvent évoquer l'idée d'une plaque d'érysipèle, ou même d'un véritable phlegmon (il en a les caractères fondamentaux « tumor, rubor, calor, dolor », jusqu'à l'adénopathie satellite qui est de règle dans ce cas). Bien entendu l'évolution est ici tout autre, n'aboutissant jamais à la suppuration, mais, au contraire, à la résolution, et cela en un délai habituellement très court.

Quoi qu'il en soit, la notion d'anaphylaxie ne s'impose-t-elle pas à l'esprit à propos de ces phénomènes locaux, encore qu'ils n'aillent jamais jusqu'à la gangrène, à l'escarre et à la nécrose aseptique, comme dans la réaction locale immédiate ou comme dans le phénomène d'Arthus expérimental ? Peut-être l'explication doit-elle en être recherchée dans le mode de sensibilisation, qui, ne le perdons pas de vue (nous y arriverons d'ailleurs dans notre deuxième partie), existe dans la maladie sérique, tout comme dans les accidents immédiats de réinjection.

II. — Réactions focales.

A côté des réactions locales, que nous venons d'étudier, observées au lieu même de l'injection, à côté des réactions générales que nous considérons dans un ins-

tant, — ces deux ordres de réactions étant de beaucoup les plus fréquentes, — on peut voir apparaître des réactions pathologiques au niveau du foyer infectieux lui-même, pour lequel la sérothérapie a été instituée.

Le fait aurait été observé dans le tétanos, où les premières injections curatives de sérum auraient pu produire une exacerbation de tous les symptômes, dysphagie, trismus, secousses cloniques, raideur vertébrale; dans la gangrène pulmonaire, où il y aurait parfois augmentation de l'expectoration; dans le croup et la diphtérie pharyngée; l'angine, qui était en voie de rétrocession, paraît subitement s'aggraver : la rougeur, les douleurs subjectives, subissent une recrudescence; parfois même on note un gonflement des ganglions tributaires du territoire enflammé. Cette réaction ganglionnaire peut être prédominante, elle peut même exister isolément. Mouriquand et Dechaume insistent sur ce fait : ils ont observé, à plusieurs reprises, une adénopathie sous-maxillaire consécutive aux injections sériques chez des sujets préalablement atteints d'angine scarlatineuse ou diphtérique, alors même que les lésions de la gorge et même les lésions ganglionnaires primitives avaient totalement disparu; ici la réaction focale s'est manifestée uniquement par une adénopathie fluxionnaire, qui a semblé le réveil d'une adénopathie antérieure déjà guérie.

Réaction focale encore, selon nous, les signes méningés qui s'observent après sérothérapie intra-rachidienne, si difficiles parfois à distinguer d'une nouvelle poussée. En effet, un méningitique qui commençait à entrer en convalescence est repris brusquement de céphalée, ra-

chialgie, la raideur de nuque, le signe de Kernig réapparaissent, et si ce n'était la ponction lombaire qui ramène un liquide teinté en jaune par le sérum, mais non purulent, contenant une grande quantité de cellules endothéliales et de polynucléaires non altérés, sans méningocoques, tant à l'examen direct qu'après culture, avec glucose enfin revenu à son taux normal, on eût été tenté de réinjecter du sérum au malade.

Quelques auteurs considèrent ces accidents comme relevant d'une réaction locale plutôt que focale; il est bien évident que les deux modes combinent, dans ce cas, leurs effets sur le même point de l'organisme. N'en est-il pas de même des réactions articulaires qui surviennent, parfois très vives, après injection de sérum antigonococcique dans l'article même?

Quoi qu'il en soit, ces réactions focales que l'on retrouve identiques au cours du choc sérique de réinjection — nous tenons à signaler cette notion — ont pu être comparées, à très juste titre, dans l'un comme dans l'autre cas, à la « *réaction d'Herxheimer* », que l'on observe chez les syphilitiques, traités par l'arsenic surtout. En quoi consiste donc cette manifestation et quelle est sa signification exacte du point de vue de la pathologie générale?

Un syphilitique soumis au traitement novarsénobenzolique voit parfois, dès la première injection, ses accidents en évolution subir des phénomènes de congestion : le chancre devient turgescant, la roséole plus apparente, les papules plus rouges, les gommès ont tendance à augmenter de volume et même, parfois, à s'ulcérer.

Or, ces réactions, désignées par Lacapère, pour ne pas préjuger de leur mécanisme pathogénique, sous le nom de « réactions congestives locales », semblent n'être qu'un cas particulier des phénomènes congestifs généraux, dont l'ensemble a été groupé par Milian sous le terme générique de « crise nitritoïde », à cause de leur ressemblance avec les phénomènes provoqués par une inhalation de nitrite d'amyle. Ces crises nitritoïdes, d'après Milian, sont dues, non à une action toxique du 914, mais à une action mécanique par vaso-dilatation simple, et, à un degré de plus, par transsudation d'une grande quantité de sérum. La simple vaso-dilatation explique la congestion du visage, le larmolement, la diarrhée, l'angoisse qui surviennent immédiatement, lors de l'injection. La transsudation séreuse au niveau des plexus choroïdes, provoquant une brusque augmentation de volume du liquide céphalo-rachidien et, par conséquent, une compression des centres cérébro-médullaires, explique les cas de mort subite qui surviennent généralement deux jours après l'injection précédée de céphalée violente, convulsions épileptiformes, coma. Il s'agirait, pour certains syphiligraphes, Leredde notamment, qui s'est fait le champion de cette hypothèse d'une réaction d'Herxheimer au niveau des méninges. Pareillement, une réaction d'Herxheimer au niveau des nerfs périphériques expliquerait les cas de paralysies périphériques qui ont été signalés lors des cures arsénicales.

Mais tous ces faits ne font-ils pas immédiatement penser à des phénomènes de choc, et quelques autres encore que l'on observe comme manifestations pathologiques post-arsénobenzoliques telles que fièvre, éruptions

cutanées, scarlatiniformes. le plus souvent, aboutissant rarement, il est vrai, à l' « érythrodermie exfoliante généralisée », d'autres fois morbilliformes ou ortiées ou purpuriques, troubles cardiovasculaires, hypotension, etc..., sans compter les stigmates sanguins de la colloïdoclasie ?

D'autres auteurs, Ravaut et Weissenbach, par exemple, allant même plus loin, ont parlé de choc anaphylactique. On leur objecta d'abord que l'anaphylaxie ne se produisait qu'envers les substances colloïdes. Mais depuis, Besredka et Danycz ont montré que les substances cristalloïdes pouvaient aussi provoquer des phénomènes anaphylactiques. Toutefois, ces accidents survenant parfois après une première injection, Vidal, Joltrain et Bénard ont montré que les cristalloïdes pouvaient, même en première injection, provoquer un choc en tout point comparable au choc protéique, « mais à la condition d'être introduits brusquement, à doses massives, en pleine circulation, par la voie intra-veineuse ».

Ainsi donc, la réaction d'Herxheimer paraît, à la suite de ce qui précède, pouvoir être rattachée à un phénomène de choc. Or, les analogies qu'elle présente avec les manifestations focales de la maladie du sérum permettent, semble-t-il, de penser que ces dernières reconnaissent une origine identique.

III. — Réactions générales.

Les symptômes de la maladie sérique, quoique des plus variés, peuvent être groupés sous trois chefs principaux : *fièvre, arthropathies, manifestations cutanées.*

Or, ces trois ordres de phénomènes, d'une part, ont été signalés dans le choc sérique immédiat de réinjection, arthropathies mises à part; nous nous en expliquons ultérieurement; d'autre part se retrouvent dans de nombreuses manifestations cliniques de choc protéinique. Tels sont les deux points que nous allons nous efforcer de mettre en lumière dans le présent paragraphe.

FIÈVRE

Pour la plupart des auteurs, le syndrome sérique classique « ressemblerait plus à une fièvre éruptive qu'à un syndrome de choc ». Ne sait-on pas cependant que l'importance des fièvres aseptiques apparaît chaque jour de plus en plus considérable, à tel point que la formule simpliste : Fièvre = infection, tend à être abandonnée ? Pour certains, comme Vaughan, la fièvre, alors même qu'elle semblerait de nature infectieuse, serait toujours, en dernière analyse, de nature protéinique.

Sans aller jusque-là, d'autres auteurs, comme Bezançon, Mathieu-Pierre Weil et de Gennes, ont tenté une synthèse de ces « fièvres protéiniques », les rapprochant de l'hyperthermie de la maladie du sérum. Dans cette dernière, la fièvre est, en effet, un symptôme quasi constant, déjà bien mis en évidence par von Pirquet et Schick; son absence y est exceptionnelle. Elle est l'élément capital sur lequel viennent en quelque sorte se greffer les autres symptômes de l'affection; les précédant en général, persistant souvent jusqu'à leur disparition, elle peut, dans d'autres cas, se présenter sous l'aspect d'un clocher unique. Sa durée, son intensité

ne sont nullement proportionnelles à la dose injectée, mais relèvent essentiellement de prédispositions individuelles.

L'origine protéinique de certaines élévations thermiques, c'est Gamaléia qui, en 1888, semble l'avoir présentée le premier : par injection parentérale de protéines bactériennes, il provoquait la fièvre chez les animaux de laboratoire. Charrin et Ruffer étendent ces données aux protéines non bactériennes.

Krehl et Matthes reproduisent la fièvre par injection parentérale de peptone et d'albumoses. Vaughan, Wheeler et Gidley obtiennent, chez le lapin, les diverses variétés de courbes fébriles (continue, intermittente, rémittente), en variant l'abondance et la fréquence des injections protéiniques (ovalbumine, globules humains, protéines microbiennes, albumines végétales). Ces auteurs établissent qu'au point de vue de la fièvre expérimentale, les grosses doses d'albumine agissent de manière différente des petites, notion que Schittenhelm, Weichardt et Hartmann devaient retrouver plus tard; ces auteurs notent, en effet, *que seules les manifestations anaphylactiques légères sont fébriles, tandis que les graves entraînent une chute de température.*

Pour Bezançon et ses collaborateurs, en pathologie humaine, un certain nombre de fièvres aseptiques semblent relever de processus protéiniques analogues, telles la fièvre du sarcome, les poussées fébriles de la leucémie, les fièvres dues à la fatigue, à l'effort, au surmenage, à la croissance, à la montée de lait. On peut en rapprocher encore certaines fièvres déterminées par la rétention du pus, la lyse d'hématies, la radiothérapie profonde, et,

pour une part peut-être, cette variété de fièvre si fertile en erreurs de diagnostic qu'est la fièvre mens-truelle.

Enfin, nous ne saurions oublier que dans le choc sé-rique immédiat lui-même, la température monte bruta-lement aux abords de 39, 40 et même 41°, pour redes-cendre aussi vite et même tomber au-dessous de la normale, parfois jusqu'à 35°.

ARTHROPATHIES

Mais le fait le plus frappant, c'est que cette fièvre protéinique a la curieuse propriété de s'accompagner de manifestations articulaires.

Dans la maladie sérique, les arthropathies sont, on le sait, particulièrement fréquentes.

De notre statistique personnelle, nous extrayons les chiffres suivants : sur 100 sujets injectés, 65 présentent fièvre et éruption locale et générale; sur ces 65, 45 font des arthropathies.

Moins communes par conséquent que les manifesta-tions cutanées ou fébriles auxquelles l'injection de sé-rum peut donner naissance, elles viennent clore le plus souvent la série des accidents post-sériques.

Le phénomène dominant qui les caractérise est la douleur. Ce sont, le plus souvent, de simples arthral-gies que n'accompagne aucun signe objectif. Il n'existe alors, localement, ni rougeur, ni chaleur, ni tuméfaction. Mais ces arthralgies sont d'une intensité toute spéciale.

Mobiles, elles intéressent fréquemment un nombre important d'articulations. Elles ont une tendance à se prolonger, surtout chez les sujets qui ont reçu des injections subintrantes de sérum.

Dans certains cas, toutefois, la douleur n'est pas l'exclusif symptôme. Une légère rougeur, une chaleur locale peuvent s'associer à elle. Parfois coexiste un œdème périarticulaire plus ou moins marqué, souvent léger, et une fluxion de la synoviale, d'où la possibilité alors d'un certain degré d'hyarthrose. Mais toujours, cependant, ce sont les phénomènes douloureux qui dominent. Ils sont hors de proportion avec les signes locaux inflammatoires. Ce n'est que de manière tout à fait exceptionnelle que ceux-ci rappellent ceux du rhumatisme articulaire aigu.

Toutes les articulations peuvent être prises. On note cependant une prédilection pour les articulations des membres supérieurs, pour les petites articulations de la colonne vertébrale, d'où un état extrêmement pénible de raideur de la nuque et du tronc, pouvant faire croire à un syndrome méningé, pour la temporo-maxillaire, d'où un trismus qui peut faire errer le diagnostic et croire d'autant plus facilement au développement du tétanos, que ce peut être à la suite d'une blessure septique que le sérum a été injecté. Assez fréquemment la localisation se fait sur les genoux. Parfois, enfin, les accidents se généralisent, pouvant envahir successivement toutes les articulations.

En général, les manifestations articulaires sont bénignes et disparaissent en trois ou quatre jours, sans laisser de trace. Mais il est fréquent de les voir procéder

par poussées, comme les érythèmes; selon Weissenbach et Gilbert-Dreyfus, la rechute s'observe dans 38,5 pour 100 des cas.

Or, on ne peut s'empêcher de rapprocher la maladie du sérum d'un certain nombre de manifestations où fièvre et arthropathies sont encore les phénomènes prédominants, et où on retrouve à l'origine un processus protéinique analogue. C'est ainsi que, dans la goutte, « si le trouble du métabolisme des nucléoprotéides est la cause des dépôts locaux de l'acide urique, la crise aiguë a, par contre, les plus étroites analogies avec les manifestations colloïdoclasiques du choc protéinique ». (Bezançon, Weill et de Gennes.)

La pénétration dans les tissus d'une substance protéinique incomplètement élaborée, quelles que soient d'ailleurs sa nature et sa porte d'entrée, peut aussi engendrer de pareilles manifestations.

Dès 1908, Bezançon et de Jong signalent l'observation d'un malade, atteint de pleurésie tuberculeuse, qui, douze jours après l'évacuation, par thoracocentèse, d'un litre de liquide, fut pris de douleurs articulaires avec légère tuméfaction locale, œdème de la face et des membres, douleurs lombaires, albuminurie importante, réaction fébrile atteignant 38°5, leucopénie avec éosinophilie sanguine transitoires.

Un peu plus tard, A. Gouget et R. Moreau relatent l'histoire d'un cardiorénal, rhumatisant ancien, qui, à l'occasion de la résorption d'œdèmes et d'une véritable débâcle urinaire avec albuminurie abondante, présenta une réaction fébrile à 38° et des arthralgies accentuées, progressivement généralisées, avec impotence

fonctionnelle, mais sans gonflement ni rougeur, accidents qui disparaissent avec la résorption des œdèmes.

Hénocque, Mackensie, Forest, Lichtheim, Kressner montrent que, au cours de la crise d'hémoglobinurie paroxystique essentielle, on peut observer des manifestations fébriles et articulaires.

Enfin, Bezançon, M.-P. Weil, Jacquelin et de Gennes viennent de rapporter récemment deux observations, où les manifestations articulaires étaient liées : dans un cas à la résorption, par voie parentérale, d'un liquide d'exsudation pleurale et, dans l'autre, à la pénétration par voie intestinale de substances azotées incomplètement élaborées.

D'ailleurs, comme le font remarquer ces derniers auteurs « *l'origine protéinique des accidents fébriles et articulaires de la maladie du sérum ne peut pas être mise en discussion*. Certes, nous n'ignorons pas que tout sérum possède une propriété toxique : dans leur intéressante monographie, Bouché et Hustin y ont insisté à juste titre. Elle est particulièrement forte dans le sérum d'anguille... Mais pouvoirs toxique et protéinique ne sauraient être confondus : on peut, en effet, les dissocier par chauffage (le pouvoir toxique est thermolabile, le pouvoir anaphylactique ne l'est pas), par acidification (l'acide chlorhydrique ne détruit que la toxicité : Doerr et Raubitscheck). La preuve d'ailleurs que les manifestations fébriles et articulaires de la maladie du sérum ne sont pas d'origine toxique est donnée par le fait qu'elles peuvent être provoquées par l'injection de substances albuminoïdes normales du sujet même; elles ont été observées à la suite de l'autohémothérapie (Nicolas, Gaté et Dupasquier). »

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Fièvre et arthropathies d'origine protéinique ont enfin le remarquable caractère de s'accompagner de déterminations au niveau de la peau, réalisant ainsi, par leur association, un syndrome morbide bien particulier.

Avant la découverte de l'anaphylaxie, on rangeait sous le nom de « rhumatismes toxiques » un certain nombre d'arthrites ayant un « incontestable air de famille » (Auscher), et réunissant une fièvre peu élevée, de rares localisations viscérales, et surtout la coexistence d'accidents cutanés (érythèmes et urticaire). On y plaçait, à côté des manifestations cutanées de la maladie du sérum, celles survenant à la suite de l'ingestion de certains aliments (poissons, crustacés, viandes fumées ou salées, fromages fermentés, etc.) ou de substances chimiques (bromures, antipyrine, chloral, acide salicylique et surtout iodures et plomb). Or, « l'analogie de ces réactions, d'origine cependant si différente, leur identité clinique, leur indépendance vis-à-vis de la notion de doses, leurs rapports avec l'état de sensibilité du sujet, leur caractère éphémère et entièrement curable », en font des affections dont la nature et l'origine sont identiques. Dans la maladie du sérum, les manifestations cutanées occupent une place prépondérante et en constituent véritablement la signature. Elles débutent ordinairement, nous l'avons vu, au point d'injection, pour s'étendre ensuite progressivement aux membres et au tronc, suivant une topographie souvent symétrique et une marche envahissante, aboutissant fréquemment à la généralisation.

Parmi ces manifestations, les **érythèmes** apparaissent les premiers, traduisant le début de la perturbation vaso-motrice. Ils sont constitués par « une rougeur congestive de la peau, circonscrite, ou plus ou moins diffuse, ordinairement temporaire et s'effaçant sous la pression du doigt » (Darier). Les formes observées sont nombreuses et variées. Les plus fréquentes sont l'érythème simple, se présentant sous la forme de plaques diffuses et uniformément colorées, et les érythèmes polymorphes, dont les uns sont constitués par un mélange de différentes variétés éruptives, et les autres par des éléments spéciaux, à périphérie rosée, à centre plus ou moins papuleux ou vésiculeux (érythème annulaire circiné ou érythème marginé aberrant de Marfan). Plus rarement on rencontre les érythèmes scarlatiniformes et morbiliformes, les érythèmes miliaires.

Or, ces érythèmes se rapprochent de l'exanthème généralisé à développement rapide, que l'on rencontre au cours du choc de réinjection. Comme dans ce dernier, leur évolution est brève, leur mobilité extrême, leur aspect variable d'un moment à l'autre. Tous les deux sont des *vaso-dilatations actives*, et, par conséquent, sous la dépendance du grand sympathique. Ils résultent d'un déséquilibre du système nerveux organo-végétatif et sont liés à une altération du fonctionnement de ce système commandée par la présence dans le sang d'albumines étrangères.

Au surplus, au point de vue clinique, comme au point de vue anatomopathologique, il n'y a qu'une différence de degré entre l'érythème simple et l'urticaire, car, ainsi que l'a fait remarquer Darier, « les érythèmes toxiques

ou infectieux peuvent être ortiés, si bien qu'on peut dire qu'il n'y a pas de limite entre ces deux modalités éruptives. »

Or l'**urticaire** ne représente-t-il pas l'accident le plus fréquent et le plus typique de la maladie du sérum ? Elle est constituée par des éléments éruptifs, saillants, bien circonscrits, d'un blanc opalin sur fond rose, de configuration arrondie, ovale ou polycyclique, isolés ou parfois confluants, évoluant de façon fugace et éphémère, et s'accompagnant toujours d'un prurit intense.

Il est à peine besoin de rappeler que *l'urticaire fait partie des symptômes que l'on voit se dérouler à la suite du grand choc anaphylactique qui se produit après une injection seconde de sérum*. La rupture du kyste hydatique la provoque encore dans des conditions semblables aux conditions expérimentales. Enfin, il n'est pas rare qu'elle accompagne l'asthme ou la migraine ou alterne avec ces manifestations anaphylactiques.

Indépendamment de ces faits, il est des urticaires, en particulier celles d'origine alimentaire, où il est possible de mettre souvent en évidence le rôle d'une sensibilisation préalable de l'organisme; ce sont celles correspondant à une idiosyncrasie spéciale et permanente, et se manifestant à la suite de toute ingestion des aliments en cause. A côté, existe l'urticaire accidentelle, consécutive à l'ingestion d'aliments jusque-là bien tolérés et indépendante de toute sensibilisation antérieure. Cependant, ici encore, il s'agit d'accidents provoqués par l'introduction, dans le milieu sanguin, d'albumines étrangères.

Par ailleurs, les travaux de Widal, Abrami, Brissaud et Joltrain montrent qu'il est possible de mettre en évidence, dans l'urticaire, les nombreuses modifications humorales que l'on observe chez l'animal au cours de chocs tant anaphylactiques que protéiques. On observe en effet une crise hémoclasique, traduction de la perturbation des humeurs, qui précède de plusieurs heures l'apparition des phénomènes cutanés.

Enfin, la nature de l'urticaire est confirmée d'une façon définitive, du fait que la thérapeutique antianaphylactique la fait disparaître avec la plus grande facilité.

Aux régions où le tissu cellulaire est lâche, le processus peut s'étendre de la zone cutanée à la zone sous-cutanée; les œdèmes remplacent alors l'urticaire proprement dite ou, plus souvent, l'accompagnent.

Ce sont en général des œdèmes fugaces « *baladeurs* » atteignant fréquemment la face qu'ils déforment, les mains, la verge, les bourses. Ils siègent parfois au pharynx, où ils produisent des phénomènes extrêmement pénibles, et à la glotte où ils s'accompagnent de tirage intense. Dans certains cas même, ces œdèmes peuvent revêtir la forme d'une véritable maladie de Quincke. C'est, de prime abord, tout l'aspect d'une néphrite, mais là s'arrête la similitude, car on ne peut mettre en évidence de chlorurémie, et l'albuminurie, d'ailleurs fort rare, n'a aucun rapport avec leur existence.

La démonstration de la nature anaphylactique de ces accidents a été donnée dans des cas d'urticaire géante, c'est-à-dire d'une forme morbide intermédiaire entre l'urticaire et la maladie de Quincke. Celle-ci, dans sa

forme la plus typique d'œdème trophoneurotique, peut être aussi la conséquence de phénomènes d'ordre anaphylactique. Pagniez et Vallery-Radot ont pu, en effet, retrouver à son origine la crise hémoclasique prémonitoire avec tous ses caractères particuliers. Signalons, de plus, que ces auteurs ont observé une femme chez laquelle il était possible de s'opposer à l'apparition de poussées d'œdème local absolument caractéristique par l'application de la thérapeutique antianaphylactique.

D'ailleurs, cet œdème est analogue à celui que l'on rencontre dans le choc de réinjection, à propos duquel Bouché et Hustin ont fourni l'explication suivante, en réalité valable dans l'un et l'autre cas. Ils distinguent dans le choc sérique léger de l'homme deux périodes : une première, de vaso-constriction commandée par le grand sympathique, et une seconde phase, trophique, parasympathique, caractérisée par la vaso-dilatation et l'œdème. Toutefois, l'œdème local ne peut s'interpréter comme une conséquence de cette dernière, car il peut exister sans elle. Il ne peut s'expliquer que par une hyperactivité trophique de la cellule aboutissant à une abondante et rapide sécrétion, hyperactivité qui précisément est commandée par le système parasympathique local.

Rapportons enfin les expériences intéressantes de Le Calvé, sur la possibilité de déterminer l'œdème à l'aide de corps qui produisent le choc hémoclasique. Voici ce qu'observe cet auteur à la suite d'injections d'indol et de scatol choisis comme corps de choc : « Dès le début, ces deux corps actionnent le sympathique vaso-moteur, entraînant avec le reflux du sang dans les parties pro-

fondes, un abaissement de la pression et de la vaso-dilatation. Dans ces conditions, des transferts de liquide se produisent à travers la paroi vasculaire, favorisant la formation de l'œdème. »

Quelquefois, enfin, plus rarement à la vérité, l'éruption sérique est constituée par du **purpura**. Voici, à titre d'exemple, l'observation brièvement rapportée d'un de nos malades qui présenta du purpura sérique :

Un sujet reçoit 120 cc. de sérum antipneumococcique sous-cutané. Au huitième jour, on constate un érythème local du type urticarien très prurigineux, qui, peu à peu, se généralise à tout le corps. Hyperthermie à peine marquée, pas d'arthralgies. Le treizième jour, alors que tout était rentré dans l'ordre, apparaissent au niveau de la face antérieure des jambes et des cuisses, *symétriquement*, d'abondantes taches purpuriques, de la taille d'une lentille, rouges violacées, ne s'effaçant pas à la pression; en même temps, le sujet se plaint de violentes arthralgies dans les coudes, mais surtout dans les genoux. Ces derniers présentent de l'hyarthrose que révèle un choc rotulien des plus nets surtout à droite. Le malade se sent fatigué, courbaturé, sa température monte aux environs de 39°. A noter également l'apparition, le même jour, d'une épistaxis assez violente. La ponction lombaire pratiquée ramène un liquide parfaitement clair, mais renfermant 22 lymphocytes par millimètre cube. Il y a hyperglycorachie légère (0 gr. 98) et augmentation peu marquée du bilan des chlorures (8 gr. 19). L'albuminorachie se révèle normale (0 gr. 15). Les jours suivants, les phénomènes s'amendent rapidement; les taches purpuriques pâlisent de plus en plus et présentent bientôt une teinte claire, café au lait, difficile à percevoir.

Ce tableau n'est-il pas intégralement celui du purpura « exanthématique » ou « rhumatoïde », tel que l'ont décrit les classiques comme relevant habituellement

d'une intoxication. « Or, parmi les substances dites toxiques qui peuvent donner du purpura exanthématique, il en est dont on sait par ailleurs qu'elles sont susceptibles de provoquer des manifestations de colloïdoclasie, des accidents de nature anaphylactique. » (V. de Lavergne). On peut citer, à cet égard, certaines substances médicamenteuses, comme l'antipyrine, les arsénobenzols, le chloral, la quinine, etc. Ces différentes substances sont capables de déterminer un syndrome de « purpura urticans » dans lequel des taches purpuriques alternent avec un fond œdémateux et prurigineux. Dans tous ces cas, le mélange intime de l'élément purpurique et de l'élément urticarien semble indiquer que les deux relèvent d'un même processus. Si l'urticaire est reconnu comme l'expression clinique de la colloïdoclasie, le purpura prend ici la même signification.

Mais il n'est pas moins suggestif de *retrouver le purpura à la suite de la pénétration parentérale d'albumines hétérogènes*, tel est le purpura « *a vaccina* », auquel il nous semble logique de comparer le purpura sérique. Sans doute il s'agit là de manifestations peu communes; néanmoins on connaît des cas, tels ceux groupés par M^{lle} Waissmann, où, dans les quatre ou huit premiers jours qui ont suivi l'injection vaccinale, apparaît une éruption purpurique, exclusivement cutanée. Il n'y avait point de fièvre.

Pareille éruption se produisit dans le même délai que l'urticaire post-vaccinal, qui là encore témoigne de l'existence d'un choc colloïdoclasique déclanché par l'albumine hétérogène inséré. Dieulafoy, qui signale que les éruptions vaccinales peuvent être purpuriques,

ajoute : « Les éruption vaccinales sont comparables aux éruptions médicamenteuses et à celles qui sont provoquées par des injections de sérum. »

Plus intéressante encore à cet égard est l'observation rapportée par MM. de Lâvergne et Bize à la Société Médicale des Hôpitaux, concernant un sujet qui, treize jours après une vaccination T. A. B., réalisa un syndrome de purpura rhumatoïde exanthématique. De cette observation, extrayons seulement les caractères hématologiques : le temps de saignement (épreuve de Dücke) se montre prolongé (10 minutes au lieu de trois minutes normalement); il y a hypocoagulabilité sanguine (20 minutes), avec caillot normalement rétractile, le signe du lacet de Weil se montre négatif; la numération globale révèle :

Globules rouges :	4.800.000.
Globules rouges :	5.000 (donc leucopénie).
Globulins :	200.000 (donc throbopénie).

Il y a enfin inversion de la formule leucocytaire :

55 mononucléaires pour 45 polynucléaires.

Cherchant à démontrer le lien qui pourrait exister entre le purpura et la vaccination, les auteurs pratiquèrent au malade plusieurs intradermoréactions. L'une réalisée avec 0 cc. 4 de vaccin T. A. B. dilué au cinquième se montra franchement positive, déterminant un pseudo-phlegmon de la région du bras où avait été faite l'injection, et au centre de celle-ci apparut une tache purpurique du diamètre d'une pièce de un franc. Des intra-dermo-réactions faites chez le même sujet, l'une

avec un sérum quelconque, l'autre avec de l'eau physiologique, produisirent également une petite tache de purpura, mais sans aucune réaction inflammatoire périphérique.

Ces résultats amenèrent les auteurs à conclure que dans la belle réaction obtenue à l'intra-dermo T. A. B. il faut considérer deux éléments : l'un inflammatoire, véritable « phénomène d'Arthus », témoin indéniable de l'état de sensibilisation du sujet vis-à-vis de l'antigène vaccin T. A. B.; — l'autre purpurique, n'ayant rien de spécifique puisqu'on l'obtient par toute cause de distension du derme (vaccin, sérum ou eau); — à noter même la très grande sensibilité de ce signe que constitue l'intra-dermo-réaction à l'eau physiologique, plus même que le signe du lacet, pour mettre en évidence l'état hémorragipare latent du sujet.

On ne peut pas ne pas être frappé par l'analogie parfaite qui existe entre la maladie sérique et le tableau de maints purpuras exanthématiques dont nous venons de rapporter un cas à titre d'exemple; on note, en effet, la même durée d'incubation, les mêmes manifestations cliniques; partout on retrouve le symptôme purpura étroitement mêlé aux œdèmes fugaces, à l'urticaire, aux arthralgies; les mêmes modifications de la formule hématologique s'observent enfin, traduisant l'existence d'une hémoclasie. N'est-il donc pas logique de reconnaître au purpura sérique, dû lui aussi à la pénétration parentérale d'albumine hétérogène, une origine semblable, colloïdoclasique ?

Mais alors, comment expliquer la genèse de ces purpuras ? Rappelons d'abord, qu'étant donné la symétrie

des lésions, nombre d'auteurs font jouer un rôle important au système nerveux, notamment au sympathique. Cette conception, pleine d'intérêt, a été récemment précisée par Mariano Casteix, qui a observé dans deux cas l'existence d'altérations des centres sympathiques spinaux. Ces altérations — soit dit en passant — seraient peut-être le fait de l'ébranlement du système nerveux central, constant au cours du choc sérique, ainsi qu'en témoignent les modifications du liquide céphalo-rachidien que MM. V. de Lavergne et Abel ont pu relever dans tous les cas de maladie sérique (nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur cette notion à propos des paralysies sériques).

Mais le point d'interprétation le plus délicat réside dans le mode d'action même de la colloïdoclasie sérique dans le déclenchement du purpura. Pourquoi certains sujets seulement font-ils du purpura sérique, alors que d'autres ne font que de l'urticaire ? « Il semble, dit M. V. de Lavergne, qu'il faille faire intervenir une susceptibilité hémorragipare spéciale de l'organisme : véritable hémogénie latente (P.-E. Weil), congénitale ou acquise : sujets atteints d'infections hépatiques, spléniques, vasculaires... Cette susceptibilité serait d'autant plus facilement réveillée que les colloïdes sont de puissants agents de dyscrasie sanguine. »

PHÉNOMÈNES CARDIO-VASCULAIRES

En somme, par tout ce qui précède, nous avons vu que les symptômes de la maladie sérique ne diffèrent essentiellement de ceux du choc immédiat de réinjec-

tion que par une question d'intensité. Nous allons voir maintenant, par l'étude des phénomènes cardio-vasculaires, que cette différence d'intensité est toute relative.

Habituellement, la maladie sérique s'accompagne de tachycardie, le pouls étant généralement en rapport avec la température, mais il n'est pas rare de voir de l'arythmie s'associer à cette accélération du pouls, pour constituer de la tachyarythmie. On pourrait expliquer cette dernière du fait de l'hypotension, qui est toujours de règle en pareil cas. Mais ne serait-il pas plus simple d'y voir la conséquence d'un trouble du système nerveux extrinsèque du cœur, c'est-à-dire d'une perturbation de l'équilibre vago-sympathique, relevant de la colloïdoclasie sérique ? La preuve qu'il en est bien ainsi, c'est que dans d'autres cas, plus rares il est vrai, on a pu observer, au cours de la maladie sérique, de la bradycardie ou de la bradyarythmie. Citons, à cet égard, les observations rapportées par Lian, Weill-Hallé et Pierre-Paul Lévy, et plus récemment par V. de Lavergne, Morel et Jochum :

Dans ce dernier cas, il s'agissait d'un sujet qui, ayant eu un érysipèle de la face, avait reçu à titre d'étude, 120 cc. de sérum antistreptococcique sous-cutané. Huit jours après, alors que le malade était considéré comme guéri de son érysipèle, son état devient subitement alarmant. Il présente de façon subintrante : lipothymies, vertiges, convulsions épileptiformes, pouls très lent et instable, battant à 28 à la minute. Cet état se prolonge toute une journée, puis peu à peu tout rentre dans l'ordre. A noter une épreuve de l'atropine et une épreuve du nitrite d'amyle fortement positives, un réflexe oculocardiaque normal, une hypertension très marquée au Pachon, avec indice oscillométrique à peine perceptible. En même temps que ces phénomènes graves, on pouvait noter

l'existence de manifestations sériques consistant en une éruption locale et des arthralgies particulièrement intenses.

Ce malade avait donc présenté un syndrome de Stokes-Adams transitoire des plus nets, qu'en raison de sa concomitance avec d'autres accidents sériques, les auteurs ont rattaché à une bradycardie totale par hypertonie du pneumogastrique, l'hypertonie qui, établie à la convalescence de l'érysipèle, s'est trouvée renforcée par l'apparition de la colloïdoclasie sérique.

Citons le cas d'un malade chez qui, sept jours après une injection de sérum antidiphtérique, apparaissent : vomissements, état lipothymique, sueurs froides, pouls filant et à peine perceptible à la radiale, facies pâle, céphalée, point douloureux épigastrique à la pression, particulièrement violent, à tel point que nous avons émis l'hypothèse d'un syndrome solaire.

Des accidents aussi impressionnants ne le cèdent vraiment en rien, comme intensité, aux manifestations dramatiques du choc sérique de réinjection. On a même cité dans la maladie du sérum, comme dans ce dernier, des cas de mort subite, plus rarement il est vrai. Dans ces conditions, on peut admettre à juste titre que les uns et les autres relèvent d'un processus analogue. Tous ces troubles ne portent-ils pas le sceau du choc anaphylactique avec son déséquilibre neuro-végétatif plus ou moins accentué ?

SYNDROME HUMORAL

Le syndrome humoral couramment observé au cours de la maladie sérique ne constitue pas l'un des moindres arguments en faveur de sa nature colloïdo-clasique. Dès

1899, Bize, étudiant la numération et la formule leucocytaire, lors de la maladie sérique, signale leucocytose et mononucléose. Lesné et Richet fils, Schlesinger, observent des modifications analogues. Von Pirquet et Schick notent, au contraire, la leucopénie comme de règle, à l'acmé des accidents.

Avec la plupart des auteurs français, il convient, à l'heure actuelle, d'envisager deux périodes différentes : l'une marquée par de la leucocytose, l'autre par de la *leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire* (c'est-à-dire prédominance des mononucléaires) et *diminution des globulins*. Quant aux troubles de la coagulabilité sanguine, la plupart des auteurs ont montré, avec Jousset et Binet, qu'à une phase primitive d'*hypercoagulabilité* succédait une phase lente d'hypocoagulabilité.

Certains auteurs, comme Pasteur-Vallery-Radot, n'auraient pas retrouvé la leucopénie. Mais nous pensons qu'à cet égard un compte assez grand n'est pas tenu habituellement dans les observations des maladies sériques de l'affection en cours, pour laquelle la sérothérapie a été instituée. Le sujet est avant tout soit un infecté, soit un convalescent, et, de ce fait, présente déjà une modification de son équilibre leucocytaire. Une leucopénie peut, dès lors, sembler inexistante, qui ne se manifeste que d'une manière relative et non absolue, caractérisée tout au plus par une diminution d'une leucocytose préexistante.

Quoi qu'il en soit, tous ces stigmates sanguins, joints à l'hypotension artérielle, ne sont-ils pas ceux-là même que Widal a groupés sous le nom d'hémoclasie et qu'il

a retrouvés dans tous les états de choc, aussi bien le choc anaphylactique franc que le choc protéique simple? N'ont-ils pas été mis en évidence également au cours du choc immédiat sérique, dans certains cas, exceptionnels à la vérité, car le plus souvent le médecin est entièrement absorbé par le traitement d'accidents aussi alarmants ?

CHAPITRE III

TRAITEMENT

Nombreux ont été jusqu'alors les moyens employés pour prévenir ou guérir la maladie sérique, et, faut-il l'avouer, avec des résultats souvent bien médiocres. Mais ce qui est frappant, c'est que la plupart des auteurs, qui cependant ne reconnaissent pas à la maladie une origine anaphylactique, ont proposé contre elle des méthodes thérapeutiques anti-choc ayant pour but : les unes de renforcer la résistance du système nerveux organo-végétatif vis-à-vis du choc, ou de contrebalancer son action en cas de choc déclaré; les autres de consolider ou de rétablir l'équilibre colloïdo-plasmique; d'autres, enfin, de prévenir ou de guérir le choc par le choc. Pour mettre un peu d'ordre dans les idées, considérons d'une part le traitement curateur de la maladie du sérum déclarée, d'autre part les essais de traitement prophylactique.

A titre curatif, outre les traitements symptomatiques banaux dirigés contre les diverses manifestations (aspirine contre les arthralgies, la fièvre, lotions calmantes

contre les éruptions prurigineuses, etc.), certains auteurs (Lesné, L. Ramond, R. Clément) recommandent l'usage du chlorure de calcium, soit en ingestion, soit en injection intraveineuse; on a préconisé de même le citrate, le lactate de calcium, l'hyposulfite de soude, l'extrait hépatique glycérimé; l'adrénaline en injection sous-cutanée aurait, dans certains cas, entre les mains de R. Clément, jugulé complètement la maladie. Il va sans dire que ce dernier médicament est particulièrement recommandable, outre les stimulants habituels, dans les manifestations dramatiques, telles que celles dont nous avons rapporté quelques exemples et encore dans les cas où l'hypotension artérielle est particulièrement marquée. N'est-ce pas d'ailleurs le médicament héroïque de tout choc anaphylactique, du choc sérique immédiat entre autres ?

Mais dans ces questions de déséquilibre du système vago-sympathique, on conçoit que d'autres médicaments soient plus indiqués dans certains cas : c'est ainsi qu'à l'adrénaline on pourrait substituer l'atropine dans les cas où la bradycardie fait place à la tachyarythmie; c'est ce qu'ont essayé avec succès MM. V. de Lavergne, Morel et Jochum chez leur sujet ayant fait un syndrome de Stokes-Adam. Pareillement dans les cas où l'adrénaline s'est montrée inefficace, R. Clément s'est trouvé bien, plusieurs fois, de l'emploi de chlorhydrate de pilocarpine.

Enfin, nous tenons à souligner le fait que l'auto-hémothérapie a donné bien souvent des résultats favorables. Citons à cet égard les essais heureux de Descarpenterie (avec sa technique spéciale d'injection d'auto-sang hémolysé), de Ravaut, de Quéry, de Didier et Louis Ma-

thieu (de Nancy). D'autres préfèrent l'auto-sérothérapie (intra-veineuse, Picq) même à faible dose (une ou deux gouttes sous la peau, Flandin). Didier et L. Mathieu ont noté les bienfaits de l'hémothérapie, surtout dans les cas d'urticaire généralisée avec prurit intense particulièrement intolérables, et cela régulièrement six heures après une seule injection de 10 à 15 cc.

A titre préventif, on a essayé d'agir sur le sérum pour prévenir la maladie sérique. Il est hors de doute, en effet, que les sérums chauffés, que les sérums désalbuminés (suivant la technique récente de Ramon, de l'Institut Pasteur) produisent moins d'accidents que les autres. En cas d'introduction intra-veineuse, il est recommandable également de diluer le sérum.

Mais c'est, sans conteste, en agissant sur l'organisme du sujet, en modifiant le terrain, qu'on peut espérer obtenir les meilleurs résultats. Dans cet ordre d'idées, il convient d'être particulièrement prudent chez tous les « prédisposés » que nous avons cités antérieurement, et c'est pour eux surtout qu'ont été recommandées les diverses méthodes anti-anaphylactiques consistant à donner au malade régulièrement, pendant les dix jours qui précèdent l'éclosion de la maladie sérique : de l'éther, de l'hyposulfite de soude, du carbonate de soude, du bicarbonate de soude, de l'uroformine, de l'adrénaline, des extraits hépathiques, pancréatiques, thyroïdiens (à propos de ces derniers, nous exposerons nos recherches personnelles dans notre troisième partie), des boissons alcalines, de la peptone, du chlorure de calcium, etc., etc.

La multiplicité même des médications proposées, essayées, abandonnées tour à tour, témoigne suffisamment de leur inefficacité habituelle. C'est même la grosse objection que peuvent nous faire les auteurs dualistes : toutes ces méthodes qui réussissent cependant dans maints phénomènes de choc, échouent en règle générale dans la maladie du sérum.

De même échoue la méthode dite « anti-anaphylactique » ou « désensibilisante » des doses subintrantes de Besredka, qui fait merveille pour prévenir le choc de réinjection. Cette objection, nous sommes paré pour y répondre : selon nous, si toutes ces méthodes de désensibilisation échouent, c'est que la sensibilisation n'est pas encore réalisée quand on les utilise.

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE

Ce que nous venons d'exposer dans cette première partie permet de conclure, logiquement semble-t-il, que non seulement rien ne s'oppose, mais encore tout concorde à faire admettre l'origine anaphylactique de la maladie sérique. Nous avons en effet montré que l'on retrouve le même début, la même évolution et le même pronostic, la même étiologie, tant dans les accidents précoces que dans les accidents tardifs, que les symptômes les plus habituels de la maladie du sérum ne diffèrent pas de ceux observés lors des réinjections et que ces symptômes se rencontrent souvent dans les manifestations cliniques de choc anaphylactique ou protéique, enfin que les méthodes de traitement employées soit pour prévenir, soit pour guérir les accidents sériques tardifs, s'inspirent essentiellement de la médication anticolloïdoclasique. Du point de vue clinique, on peut donc conclure à l'analogie de la maladie du sérum avec les manifestations d'ordre anaphylactique.

DEUXIÈME PARTIE

Objections à la conception de la nature anaphylactique de la Maladie du Sérum

CHAPITRE PREMIER

OBJECTIONS CLINIQUES

Discutant à propos de la pathogénie de la maladie sérique, Weisenbach et Dreyfus écrivent, dans leur récente monographie : « Sa symptomatologie est différente de celle des accidents de nature colloïdoclasique et anaphylactique actuellement démontrés. Son syndrome habituel : fièvre, arthralgies, éruptions, diffère des syndromes de choc et d'anaphylaxie. On l'a comparé à celui de certaines maladies éruptives. Certaines manifestations ou localisations exceptionnelles, comme les paralysies tardives, l'orchite, les pleurésies, ne s'observent pas dans les formes actuellement connues des maladies colloïdoclasiques ou anaphylactiques. » Jousset et Delgove ont aussi fait cette remarque et insisté sur

cette différence. Nous avons montré précédemment qu'il n'en était rien, en ce qui concerne le « syndrome habituel »; considérons maintenant les localisations plus exceptionnelles de la maladie sérique, et tentons pour elles la même démonstration.

I. — Paralysies sériques.

Voici, par exemple, les paralysies sériques; nous avons déjà noté à leur propos une particularité étiologique digne d'intérêt, à savoir qu'elles se rencontrent plus souvent après les petites doses de sérum (sérum antitétanique surtout, le plus fréquemment employé à titre préventif). Leurs types cliniques, très variés, peuvent se ramener à deux principaux : d'une part, des paralysies du plexus brachial, du type Duchenne-Erb, les plus fréquentes, dont l'aspect clinique est bien connu (de vives douleurs, puis des troubles moteurs avec amyotrophie s'installent presque toujours à la racine des membres supérieurs).

D'autre part, un deuxième type, moins commun, rassemble un certain nombre de manifestations très variables, qu'on peut toutefois « réunir dans ce vaste cadre aux contours si imprécis que désigne le nom de polynévrites », depuis les simples fourmillements des extrémités avec œdème fugace, jusqu'au pseudo-tabès ou même à la paralysie ascendante de Landry. Dans tous ces cas, quelles sont les lésions probables ? En ce qui concerne les paralysies du plexus brachial à type Duchenne-Erb, on peut dire, avec Lhermitte, qu'il s'agit de radiculites « dissociées ou associées ». Les lésions

intéressent les racines postérieures (douleurs) et antérieures (paralyisie, amyotrophie). Mais s'agit-il des racines elles-mêmes, ne peut-on supposer lésées les cellules d'où partent les racines, n'y a-t-il pas, en un mot, radiculo-poliomyélite ? On peut se le demander. La symétrie fréquente des lésions y autorise. De plus, dans un cas tout au moins (Sainton), il y avait des contractions fibrillaires, signe indiquant d'ordinaire une participation médullaire. Concluons donc que, dans le premier groupe de paralysies que nous avons décrit, pour la majorité des cas tout au moins, les lésions sont haut situées, intéressant racines et moelle.

Et pour les paralysies du deuxième groupe, à type polynévrite, faut-il admettre, au contraire, les lésions périphériques ? Point bien délicat ! Cependant, pour bon nombre de paralysies d'autre nature, à type clinique semblable ou très voisin, on penche vers l'hypothèse de lésions médullaires. Telles sont les paralysies diphtériques à type pseudo-tabès. Pourquoi les paralysies sériques à type pseudo-tabès ne relèveraient-elles pas, elles aussi, de lésions médullaires ? Un malade de Babonneix présentait même des troubles des sphincters. Que dire de l'observation où l'affection évoluait avec tous les signes d'une maladie de Landry ?

Au total, il est donc vraisemblable que le plus grand nombre à tout le moins, des paralysies sériques, relève de lésions haut situées, intéressant racines et moelle.

Mais, objecteront certains, les paralysies ne sont-elles pas dues à la maladie intercurrente plutôt qu'au sérum ? Ne s'agit-il pas, ici, de paralysies diphtériques, là, de tétanos fruste ?

Depuis l'institution de la sérothérapie antidiphtérique, on avait bien eu l'impression que les paralysies diphtériques se montraient plus fréquentes qu'auparavant. « Mais, estime M. de Lavergne, il semble bien que cette fréquence plus grande tienne à ce que ceux qui, après injection de sérum, font des paralysies diphtériques, seraient morts avant l'ère de la sérothérapie. »

D'autre part, les paralysies diphtériques réalisent un tableau clinique bien spécial, tout différent de celui des paralysies sériques. De même, les tétanos bénins, incomplets ou localisés, se manifestent au niveau ou dans le voisinage de la région infectée. Enfin, ce qui achève de rendre inacceptable cette thèse, c'est que tous les sérums peuvent donner ces mêmes paralysies.

Dès lors, comment concevoir que le sérum puisse provoquer directement des paralysies durables par choc ? On doit à Sezary et à Sicard une explication fort séduisante, la seule, croyons-nous, qui ait été proposée jusqu'alors : les réactions sériques provoquent parfois, nous l'avons vu, de l'œdème (le visage et les mains sont bouffis). Pourquoi ne pas admettre que, dans certains cas exceptionnels, *un œdème se produise au niveau des centres ou des racines ou des troncs nerveux* ? Tout s'expliquerait par là, car, pour les éléments nobles que constituent les cellules nerveuses et leurs prolongements, il suffit d'une compression, même passagère, pour produire des altérations entraînant des troubles durables.

Mais, à très juste titre, M. de Lavergne insiste sur le point capital : « Vraiment un état de choc peut-il déterminer des lésions nerveuses ? » Du rapprochement du

choc sérique et du choc vaccinal et de l'étude des modifications céphalo-rachidiennes dans l'un et dans l'autre cas (V. de Lavergne et Abel), il conclut que toujours on peut déceler une altération du liquide céphalo-rachidien, caractérisée ici par : hypercystose, hyperglycorachie toujours légère, l'albumine restant normale ou à peine augmentée. « Cette altération du liquide céphalo-rachidien, dit-il, constante dans toutes les réactions sériques, témoigne vraisemblablement d'une sorte de traumatisme, d'un ébranlement du système nerveux central produit par le choc. *Dès lors que pour un choc de nature plus brutale (telle qu'en engendrent peut-être les petites doses de sérum surtout), chez les sujets à système nerveux plus vulnérable, l'ébranlement aille jusqu'à l'œdème ou une petite hémorragie, ou une lésion de certains groupes cellulaires, et la genèse des paralysie s'éclaire, elle devient intelligible.* »

II. — Autres manifestations.

Intelligible, également, s'avère par un processus analogue la pathogénie d'autres manifestations exceptionnelles : orchio-épididymites, pleurésies, adénopathies généralisées. Ne conçoit-on pas, en effet, que de l'apparition de l'œdème en tel ou tel point de l'organisme dépend tel ou tel aspect clinique ?

On a pu jusqu'alors relever douze observations d'**orchites sériques** tardives dans la littérature française et anglaise, depuis la première publiée en 1920 seulement. Dans la majorité des cas, il s'agit d'orchio-épididy-

mite double, sans hydrocèle vaginale; dans trois cas, les auteurs signalent que le cordon, lui aussi, est volumineux, « œdémateux » et douloureux jusque dans le canal inguinal. Plus rarement, l'orchite est pure ou l'orchite-épididymite unilatérale. Les accidents sont « fluxionnaires et œdémateux ». Là encore, des cellules nobles risquent d'être lésées; la durée des accidents peut, dès lors, se prolonger de trois jours à trois semaines. Mais, de toute façon, ils disparaissent sans laisser de séquelles.

Du même ordre sont les **manifestations pleuro-pulmonaires**. On observe parfois une dyspnée intense, des bouffées de râles crépitants fins et une expectoration séreuse, rosée, qui permettent de supposer qu'il s'agit « d'œdème pulmonaire »; mais à la vérité, ces accidents semblent surtout se développer chez les individus ayant présenté des tares pulmonaires antérieures.

Par ailleurs, Sabrazès a rapporté l'observation d'une pleurésie séro-fibrineuse qu'il attribue à une vaso-dilatation sérique poussée jusqu'à la transsudation d'un liquide clair, sans dépôt hématique, à réaction de Rivalta négative, à cytologie des plus panachées (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, macrophages, plasmazellen). L'inoculation au cobaye resta, bien entendu, négative, et la guérison succéda rapidement à la ponction.

Phénomènes analogues encore que les **poussées diarrhéiques** plus ou moins intenses, avec coliques, qu'il n'est pas rare d'observer au cours de la maladie sérique; « elles indiquent vraisemblablement une localisation du

processus œdémateux, qui pourrait se produire au niveau de la muqueuse intestinale ou même du tissu lymphoïde de l'appendice ». Que la même poussée se produise sur le tissu lymphoïde ganglionnaire, et voici réalisées ces **adénopathies généralisées**, dont les auteurs ont rapporté quelques observations, rares il est vrai, proportionnellement aux cas d'adénites locales et focales que nous avons par ailleurs signalées. A vrai dire, on pourrait peut-être penser également que ces adénites généralisées dépendent soit des éruptions, généralisées elles aussi, soit des modifications profondes de la formule sanguine.

En un mot, dans toutes ces manifestations exceptionnelles, ne retrouve-t-on pas la signature du choc ? N'est-ce pas un *trouble sympathique que cette vaso-dilatation plus ou moins intense, allant du simple œdème jusqu'à la transsudation séreuse*. Tous ces faits ne peuvent que faire évoquer le souvenir des fameuses expériences de Richet, montrant chez tous les animaux morts de choc expérimental la congestion des différents viscères, poumons, cerveau en particulier, qui sont parfois le siège de piquetés hémorragiques avec, au point de vue histologique, une dilatation intense de tous les vaisseaux et des capillaires gorgés de sang.

*
* *

Nous devons, pour terminer, nous demander pourquoi certaines manifestations, que nous avons retrouvées dans la maladie sérique (arthropathies, paralysies, orchites,

pleurésies, adénites) n'ont jamais été signalées au cours du choc immédiat de réinjection. A ce point de vue, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées selon nous.

Lorsqu'on réinjecte du sérum à un sujet sensibilisé par une injection première, le choc se déclanche immédiatement, dès que l'albumine étrangère entre en contact avec les colloïdes de ses humeurs, sans par conséquent qu'elle ait le temps de se répartir dans tout l'organisme et de déterminer des localisations sur tel ou tel point ayant pris part à la sensibilisation générale. Au contraire, dans la maladie sérique, le choc se produit après une incubation de quelques jours, quand la sensibilisation est complète (nous nous expliquerons sur ce point dans un instant); mais, à ce moment, l'albumine étrangère est répandue dans tous les tissus, et peut, dès lors, entraîner des troubles morbides sur n'importe quel point de l'organisme.

En un mot, dans le premier cas le choc se déclanche *in situ*, dans le second il prend naissance dans tout l'organisme à la fois, mais aussi avec quelle moindre intensité !

C'est aussi cette dernière, pensons-nous, qui doit permettre d'expliquer les variations observées. Contrairement à ce qui se passe dans la maladie sérique, dans la réinjection le choc est brutal, violent, immédiat; mais, en cas de survie, des plus éphémères. A une phase de vasodilatation intense a donc succédé aussitôt une phase de vaso-constriction, si bien que l'œdème, presque aussi vite résorbé qu'il était apparu, n'a pas eu le temps de comprimer des éléments fragiles, comme cellules nerveuses, cellules nobles du testicule, cellules lymphoïdes ou au-

tres, et d'entraîner de la sorte des lésions relativement durables. Il n'a pas eu le temps, à plus forte raison, d'être poussé jusqu'à la transsudation de liquide dans les cavités séreuses, plèvre, espaces sous-arachnoïdiens, articulations.

Certains auteurs, enfin, estiment que le choc agirait peut-être à la manière d'un traumatisme, non comme cause efficiente, mais comme cause déterminante, en fixant une diathèse latente, ici la goutte à propos des arthropathies, là l'alcoolisme ou le tabagisme à propos des polynévrites. Cette manière de voir, pour intéressante qu'elle soit, ne saurait vraiment fournir l'explication de tous les cas observés. A ce compte, combien de gouteux, d'alcooliques ont reçu du sérum, qui n'ont point réagi par ces manifestations ?

CHAPITRE II

OBJECTIONS PATHOGÉNIQUES

Toutes les considérations qui précèdent n'ont pas eu d'autre but que de prouver que la maladie sérique relève de l'anaphylaxie. Il nous reste maintenant à en fournir l'explication.

Examinons donc, auparavant, quelles sont les objections essentielles formulées par les auteurs contre cette hypothèse.

Vous parlez de choc, diront-ils ! Choc protéique à la rigueur, mais certainement pas choc anaphylactique !

Et pourquoi donc ? Assurément pour parler d'anaphylaxie nous savons, depuis les expériences fondamentales de Richet et Portier, qu'il faut d'abord que l'organisme soit « préparé », « sensibilisé » par une injection première. Le choc anaphylactique n'éclate, dès lors, que si l'on pratique une seconde injection dite « déchainante ».

Mais précisément, répondront-ils, comment parler de sensibilisation dans la maladie sérique ? Les accidents ne surviennent-ils pas généralement après une injection unique de sérum, c'est-à-dire dans un organisme non sensibilisé ? Ne se manifestent-ils pas longtemps après

l'injection, après une « période d'incubation » de huit à dix jours ? Chez l'animal, a-t-on jamais pu reproduire l'équivalent de la maladie sérique, alors qu'il est si aisé de déclancher chez lui des accidents d'anaphylaxie sérique, survenant immédiatement après une deuxième injection ?

Enfin, est-il possible de prévenir les accidents tardifs par la méthode de Besredka, comme on le fait pour les accidents de réinjection de nature anaphylactique ?

L'obstacle majeur réside donc, là, dans cet état mystérieux de sensibilisation.

On a parlé, il est vrai, d'une sensibilisation possible par l'ingestion antérieure de viandes de cheval crues. Nous ne croyons pas que l'explication doive être recherchée là, car d'une part on peut observer des accidents avec des sérums autres qu'équins, d'autre part parmi les sujets qui font de la maladie sérique combien peu ont mangé du cheval cru. D'ailleurs, cette hypothèse ne s'appliquerait qu'aux accidents précoces et n'expliquerait pas la production des accidents sériques tardifs. Néanmoins, nous avons été vivement frappé, à cet égard, par le cas suivant, qu'il nous semble intéressant de rapporter brièvement ici.

Un de nos malades reçoit soixante centimètres cubes de sérum antidiphthérique sous-cutanés. Interrogé auparavant, il déclare n'avoir jamais subi d'injection antérieure. Il s'agissait d'un Parisien intelligent, donc digne de foi.

A peine l'injection est-elle terminée que le sujet présente des manifestations de choc vraiment dramatiques. Il se plaint d'abord de fourmillements qui, en quelques secondes, remontent de l'extrémité vers la racine du membre qui a reçu l'injection, puis aussitôt perd connaissance, présente des yeux

hagards, un facies livide et couvert de sueurs froides, une respiration superficielle et accélérée, un pouls petit, rapide et à peine perceptible. Il est ensuite secoué de convulsions généralisées, à tel point qu'on a grand'peine à le maintenir sur son lit. Cet état se prolonge quelques minutes, puis, sous l'influence peut-être bienfaisante d'une injection d'adrénaline pratiquée au début des accidents, le malade revient à lui.

Interrogé dans la suite plus attentivement, il se rappelle avoir subi pendant quelques mois, vers l'âge de dix ans, un traitement reconstituant pour « anémie », à base de viande de cheval crue finement hachée.

Ajoutons que le malade fit, malgré tout, des accidents sériques tardifs au huitième jour, consistant essentiellement en poussée thermique légère, éruption urticarienne généralisée, sans arthralgies.

Cet obstacle de l'absence de sensibilisation, que vaut-il ? Sans lui tout serait simple. Essayons de montrer qu'il se réduit à rien. Mais nous ne saurions mieux faire que de citer M. V. de Lavergne :

« Pour réaliser un choc anaphylactique strict, les expérimentateurs pratiquent une première injection d'albumine hétérogène, « préparante » ; puis ils laissent s'écouler un certain délai, d'une vingtaine de jours environ. Le délai est nécessaire pour que la « sensibilisation » s'établisse. En quoi consiste exactement cet état de sensibilisation ? On ne le sait. Mais l'expérience montre que c'est seulement plusieurs jours après l'injection préparante qu'un état nouveau, dit « de sensibilisation », apparaît dans l'organisme. Donc, après vingt jours, pendant lesquels rien ne s'est passé extérieurement, une deuxième injection « déchainante » de la même albumine hétérogène est pratiquée. Sur-le-champ, se produit le choc anaphylactique.

« Quand on pratique chez un sujet une primo-inoculation de sérum, on pratique, en somme, chez lui une injection « préparante ». Puis, comme dans l'anaphylaxie expérimentale, une période silencieuse s'écoule pendant que l'état de sensibilisation se prépare. Vers le huitième ou le douzième jour, le sujet est sensibilisé. Si on pratiquait alors une deuxième injection de sérum, « déchainante », et que les accidents se produisissent sur-le-champ, nul doute qu'ils relèveraient de l'anaphylaxie, comme il en est en expérimentation. Mais, chez l'homme, il n'est pas nécessaire de pratiquer une deuxième injection. Il est inutile de faire pénétrer à nouveau du sérum dans l'organisme déjà sensibilisé, *car le sérum inoculé huit à douze jours auparavant est encore présent dans l'organisme*; et c'est pourquoi, à ce moment précis où l'organisme devient sensibilisé alors que le sérum est encore présent, le choc se produit « sans délai », tout comme dans l'anaphylaxie expérimentale la plus stricte.

« En réalité, *chez l'homme, une primo-injection de sérum est à la fois préparante et déchainante*. Elle a préparé puisqu'elle a sensibilisé; elle a déchainé, puisque la persistance de l'albumine étrangère pendant huit à douze jours a permis le choc anaphylactique dès que la sensibilisation s'est établie. La seule différence entre l'anaphylaxie expérimentale la plus stricte et l'anaphylaxie sérique consécutive à une première et unique injection est la suivante : *expérimentalement, le choc naît lorsque de l'albumine étrangère est apportée à un organisme préalablement sensibilisé contre elle; chez l'homme, le choc naît lorsque la sensibilisation s'effectue en présence*

d'une albumine préexistante. Dans les deux cas, le phénomène est identique.

« Cette conception suppose : 1° que l'albumine de cheval injectée dans l'organisme humain y subsiste, non modifiée, pendant au moins huit à douze jours; 2° que l'apparition des accidents sériques est liée à l'état de sensibilisation. »

Des nombreux arguments que M. de Lavergne apporte pour prouver la réalité de ces deux points, nous ne retiendrons que les suivants. En faveur du premier, nous rapporterons que les travaux de Lemaire et Marfan sur les précipitines ont établi, d'une façon formelle et incontestable, que le sérum introduit lors d'une première et unique injection est toujours là au moment où les accidents tardifs apparaissent, puisque les albumines équinnes peuvent être retrouvées dans le sang pendant un temps variant de dix jours à cinquante et un jours après l'injection. En faveur du second point, nous dirons que M. de Lavergne a montré, à l'aide d'inoculations quotidiennes de traces de sérum, que l'organisme, indifférent à celui-ci jusqu'au huitième, dixième jour après l'injection, ne l'est plus à cette époque, mais qu'au contraire il est sensibilisé, puisque alors les cuti-réactions deviennent positives.

Cette considération de l'identité du mécanisme de production des accidents sériques tardifs et des accidents de l'anaphylaxie expérimentale permet d'expliquer quelques-unes des variations qu'offre la maladie du sérum.

« Il y a d'abord que l'homme ne répond pas toujours à la pénétration du sérum par un état de sensibilisation,

d'où, chez bon nombre de sujets, l'absence d'accidents sériques. Inversement, si le sujet est sensibilisé au préalable (ré-injection) (la pénétration du sérum agit à la manière de l'injection déchaînante expérimentale, et les accidents sont immédiats. Ils sont seulement « accélérés », suivant la terminologie de von Pirquet, si le sujet ne possède qu'une sensibilisation latente, datant d'injections antérieures éloignées, et les réactions sont du troisième et quatrième jour. Enfin, si le sujet est neuf, il faut attendre huit ou dix jours pour que la sensibilisation s'établisse. Ainsi se rétablit l'unité de mécanisme entre les accidents précoces, accélérés et tardifs.

« De la même manière s'expliquent encore certaines variations. C'est ainsi, comme l'a dit L. Martin, que la fréquence des accidents peut varier suivant tel ou tel lot de sérum. C'est ainsi qu'il existe une différence dans le pouvoir « sensibilinogène » des différents sérums de cheval. De même, agissent le vieillissement et le chauffage des sérums thérapeutiques, alors moins provocateurs d'accidents parce que diminués dans leur pouvoir antigénique, éveillant mal l'état de sensibilisation.

« Inversement, on peut émettre l'hypothèse que si la maladie sérique n'a jamais été observée chez *les cobayes*, c'est parce qu'au moment où la sensibilisation — qui ne manque presque jamais chez le cobaye — s'établit, vers le quatorzième jour seulement, l'albumine injectée n'est plus là. Les physiologistes ont, en effet, montré que les combustions sont plus vives chez les petits animaux que chez l'homme. Le degré de leur chaleur animale en est la preuve. On peut donc supposer que, pendant les quatorze jours nécessaires à la sensibilisation, l'albumine

hétérogène a été détruite, si bien que l'une des deux conditions nécessaires au choc faisant défaut, la maladie sérique n'apparaît pas. De là la nécessité, chez le cobaye, d'utiliser l'injection déchaînante après la préparante. »

Il est ainsi démontré que tous les accidents sériques, précoces ou tardifs, sont de même nature. Une seule injection peut donner naissance à des accidents du douzième jour par le mécanisme de l'anaphylaxie la plus rigoureuse.

Cette interprétation permet donc d'écarter la difficulté du « retard » des accidents, retard qui a, jusqu'ici, arrêté de nombreux médecins et les a conduits à être dualistes. « Il nous semble permis de nous exprimer de la sorte, dit M. de Lavergne, car la conception que nous venons de développer se trouve indiquée en quelques lignes explicites, dans le livre célèbre, plus souvent cité, peut-être, que lu : *La Maladie du Sérum*, de von Pirquet. »

CHAPITRE III

THÉORIES DIVERSES

Il faut rapprocher de cette conception, qui fait de la maladie du sérum une manifestation de nature anaphylactique, celle que Hamburger et Moro, Marfan et Le Play, Lemaire ont soutenue il y a plusieurs années. D'après ces auteurs, la pénétration du sérum équin dans l'organisme humain provoque l'apparition, après quelques jours (de cinq à douze), de « précipitines anti-sérum de cheval ». Avant l'apparition de ces précipitines dans le sang du sujet injecté, le sérum ne détermine aucun trouble. Mais lorsque, vers le huitième jour, celles-ci sont formées, elles rencontrent alors l'albumine équine, toujours présente, dans le sérum. Il en résulte la production de précipités qui, obstruant les capillaires, donnent naissance aux accidents sériques.

Cette théorie a été contredite par de nombreux auteurs. D'une part, en effet, Widal et Rostaine ont observé que du sérum de cheval ou de lapin préparé et contenant des précipitines pour le sérum humain ne déterminait pas d'éruptions sériques. D'autre part, Kraus a remarqué l'absence de parallélisme entre le pouvoir précipitant et le pouvoir anaphylactisant.

La conception de Marfan et Lemaire et celle de M. de Lavergne, tout d'abord se séparent sur un point fondamental : pour les uns, la maladie sérique résulte de l'action de précipitines (anticorps produits par la pénétration du sérum) sur les albumines de cheval persistant dans le sang après l'injection; pour l'autre, elle relève de la présence de l'antigène sérum de cheval dans un organisme qui s'est « sensibilisé », expression imprécise mais d'une portée beaucoup plus générale que celle qui réduirait l'anaphylaxie à la rencontre des précipitines et de l'antigène correspondant. Mais il y a cependant lieu de les rapprocher, toutes les deux admettent, en effet, que l'albumine équine subsiste dans le sang pendant plusieurs jours après l'injection. Toutes les deux reconnaissent que c'est à la rencontre de l'antigène albumine équine et de quelque chose de nouveau (ici précipitines, là sensibilisation) produit par la pénétration du sérum dans l'organisme qu'est due l'apparition des accidents sériques.

Ce qui rend encore plus vraisemblable cette conception des accidents sériques tardifs, accidents de choc anaphylactique, c'est que les dualistes les plus décidés, tout en s'obstinant à répéter : ce n'est pas de l'anaphylaxie, *ne peuvent dire exactement de quoi il s'agit*. On est frappé de voir avec quel embarras s'expriment les partisans de la maladie sérique, maladie non anaphylactique. Quelles sont, en effet, les hypothèses qu'ils édifient pour pouvoir arriver à expliquer la production de tels accidents ?

Pour certains, le sérum thérapeutique étant un sérum de cheval, doué de propriétés antitoxiques et antibacté-

riennes, doit sa nocivité à « sa qualité de liquide contenant des anticorps ». Or, Heubner et Bokay ont prouvé que les corps immunisants ne jouent aucun rôle dans la production des accidents sérothérapiques. D'autres ont rajeuni cette théorie et ont pensé appliquer aux accidents sériques le phénomène que Briot et Dopter ont montré pour le méningocoque (épreuve de la veine). Voici en quoi consiste ce phénomène : « Quand on injecte dans la veine jugulaire d'un cobaye de 250 à 300 grammes, un mélange de sérum antiméningococcique non chauffé (1 centimètre cube) et d'une émulsion de méningocoques de type correspondant (1 cc. 5), on détermine chez l'animal des troubles immédiats, rappelant le syndrome anaphylactique et pouvant se terminer par la mort quelques minutes après l'injection. Ces troubles relèvent, à n'en pas douter, d'une lyse microbienne qui s'est effectuée sous l'influence du sérum qui, détruisant les germes, a mis en liberté une substance mortelle non neutralisée par ce sérum. »

Mais nous croyons que généraliser ce fait et y trouver une explication de la maladie du sérum, c'est donner à cette expérience de Dopter et Briot une portée que ces auteurs n'ont certainement pas voulu et ne lui ont jamais donnée.

On ne saurait d'ailleurs s'attarder à ces conceptions, car les sérums antibactériens ou antitoxiques provoquent des accidents sériques, même chez les sujets qui ne sont pas atteints des toxi-infections, contre lesquelles ces sérums sont préparés. De plus, les sérums provenant d'animaux normaux, non immunisés, provoquent des accidents chez les sujets malades. Enfin, il est possible

d'observer des accidents après injection d'un sérum de cheval normal à un sujet normal.

Ces différents faits rendent donc vaines les hypothèses que nous venons d'exposer.

Le plus souvent, on en revient à la formule : les accidents sériques tardifs sont de nature « séro-toxique ». Certes, on sait que les sérums d'animaux ont, vis-à-vis des autres espèces, une toxicité qui leur est propre. C'est ainsi que le sérum de bœuf est capable de tuer le lapin à la dose de 8 cc. par kilogramme (Roger), que le sérum d'anguille injecté par voie intraveineuse est très toxique pour le même animal. Mais l'on ne saurait dire que le sérum de cheval l'est pour l'homme.

De plus, dire qu'une substance est toxique ne permet pas de se réfugier dans des formules incertaines. Il n'y a point de corps toxique pour un organisme dont on ne puisse « mesurer » précisément la toxicité. On peut dire, en effet, d'une substance qu'elle est un poison, lorsqu'introduite à telle dose pour tel poids d'organisme elle produit tel et tel accident. Or, il n'est pas possible de soutenir que le sérum de cheval soit toxique pour l'homme lorsque des « litres » de sérum peuvent être introduits chez un sujet sans qu'il s'ensuive le moindre accident, alors qu'une « dizaine de centimètres cubes » provoqueront chez un autre des réactions impressionnantes. Ne trouve-t-on pas, presque toujours, ces petites doses à l'origine des paralysies sériques.

De toute évidence, ce n'est donc point la quantité de sérum introduite qui détermine les accidents. Tout provient, en somme, de la *réaction de l'organisme à la péné-*

tration de l'albumine hétérogène, réaction variable suivant chaque sujet. On parlait autrefois d'idiosyncrasie; aujourd'hui on classe ces réactions parmi les phénomènes dus à la colloïdoclasie, on en fait des manifestations de choc, disons le mot : d'anaphylaxie.

CONCLUSIONS DE LA DEUXIÈME PARTIE

Ainsi il n'est pas possible de retenir les objections que l'on a formulées contre cette théorie de la nature anaphylactique des accidents sériques tardifs. Nous venons de voir, en effet, que les symptômes, qui *a priori* paraissent ne pas pouvoir être rattachés à des phénomènes de choc, semblent cependant résulter de la perturbation vaso-motrice (vago-sympathique) que détermine la colloïdoclasie sérique et, par conséquent, relèvent d'un processus identique; que l'on retrouve en même temps que la sensibilisation, sinon l'injection déchaînante, tout au moins la présence dans les humeurs d'albumines étrangères, qui précisément constituent l'antigène auquel l'organisme est sensibilisé, ce qui réunit en somme les conditions nécessaires à la production de l'anaphylaxie; enfin, que les différentes théories émises pour expliquer la production de la maladie du sérum ne résistent pas à la critique serrée à laquelle on peut les soumettre.

Donc, rien n'empêche de voir dans la maladie sérique une manifestation de nature anaphylactique.

TROISIÈME PARTIE

Le facteur thyroïdien

CHAPITRE PREMIER

THYROÏDE ET ANAPHYLAXIE

C'est au cours de ces dernières années que de nombreux travaux ont établi le rôle joué par le système nerveux organo-végétatif et par les glandes endocrines dans la sensibilisation de l'organisme, la production et la manifestation des chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes.

D'une part, il existe des relations étroites entre l'anaphylaxie et l'équilibre organo-végétatif, relations d'autant plus certaines que le choc s'exprime, en somme, uniquement par une série de manifestations vago-sympathiques. Or, on connaît les rapports qui unissent le système nerveux végétatif aux glandes endocrines. « Tantôt, comme le fait remarquer Laignel-Lavastine,

les sécrétions internes agissent sur le sympathique; tantôt le sympathique agit sur les sécrétions internes; tantôt, enfin, sympathique et sécrétions internes se remplacent comme facteur de coordination. » Entre toutes les glandes endocrines, la thyroïde joue un rôle important dans cette régularisation neuro-humorale : « Au point de vue de la biologie générale, disent MM. M. Perrin et Hans, il se dégage de l'ensemble de nombreux faits une notion semblant intéressante : celle de la prépondérance de la glande thyroïde dans l'intervention endocrino-sympathique en pathologie ».

D'autre part, MM. Garrelon et Santenoise ont récemment montré, à la suite de nombreuses recherches, que la susceptibilité au choc, c'est-à-dire la possibilité de réactions violentes à l'action anaphylactique, semble résulter d'un état d'irritabilité ou de réceptivité du système nerveux de la vie de nutrition, correspondant à une aptitude vagotonique.

Ces auteurs se demandent alors si le rôle important joué par le vago-sympathique n'est pas dû à ce qu'il innerve les organes de la vie végétative ? On sait, en effet, que le choc intéresse au plus haut point l'appareil cardio-vasculaire. Or, celui-ci dépend étroitement du système organo-végétatif. Il est donc naturel de penser que l'état d'irritabilité du sympathique et du parasympathique conditionne directement, suivant son sens et son intensité, les réactions cardio-vasculaires du choc. On peut ainsi expliquer pourquoi les troubles vaso-moteurs, que l'on observe chez les hypo-vagotoniques, sont moins accentués, l'excitabilité du pneumogastrique étant moindre. De plus, l'action protégeante de l'atro-

pine ne résulte-t-elle pas de l'inhibition des terminaisons nerveuses vasculaires ? Au contraire, l'ésérine et la pilocarpine n'agissent-elles pas en excitant ces terminaisons ?

MM. Garrelon et Santenoise font remarquer que ces idées sont vraisemblables, mais qu'elles soulèvent bien des objections.

En premier lieu, l'innervation vaso-motrice parasympathique est peu étendue, alors que les réactions vasculaires les plus intenses se manifestant au cours du choc relèvent du système sympathique. D'ailleurs, dans une expérience fort simple, on peut mettre en évidence que le rôle vaso-moteur joué par le vague n'est pas primordial. En effet, chez les chiens auxquels on pratique une vagotomie double basse (ce qui empêche la possibilité de réactions cardio-vasculaires), l'injection de peptone provoque un choc typique. De plus, l'état du pneumogastrique avant sa section paraît encore conditionner la durée, la brusquerie et l'intensité du choc. C'est ainsi que chez les chiens ésérinés l'injection de peptone après vagotomie déclanche une réaction brutale; au contraire, chez les chiens à R. O. C. faible ou nul avant vagotomie, la réaction est insignifiante.

« La constatation du parallélisme entre les réactions au choc peptonique après vagotomie basse et l'état du tonus pneumogastrique avant cette vagotomie, en même temps qu'elle réduit considérablement l'hypothèse d'une action vaso-motrice périphérique, impose à l'esprit, dès ce moment, la recherche d'un chaînon intermédiaire dont la vagotomie basse n'a pas supprimé l'influence. » Or, les expériences poursuivies par

MM. Garrelon et Santenoise sur les intoxications, les hypnotiques, les anesthésiques, l'action vagotonisante de l'insuline font conclure à une relation entre le tonus du vague et les échanges cellulaires, qui sont accélérés et plus rapides chez les vagotoniques. Quel peut donc être « ce chaînon intermédiaire permettant au tonus parasympathique d'agir sur les échanges et l'équilibre physico-chimique et, par là, de rendre l'organisme plus ou moins susceptible au choc ? »

Les anatomistes indiquent depuis longtemps que la thyroïde est innervée par des filets venant de la partie supérieure du vague et du ganglion plexiforme; de leur côté, les physiologistes et les cliniciens montrent le rôle important joué par cette glande dans le métabolisme général; c'est donc du côté de l'appareil thyroïdien qu'il faut faire porter les recherches.

L'intervention de la thyroïde dans l'anaphylaxie était donc probable. Nous allons maintenant montrer qu'elle est réelle et qu'on peut la mettre en évidence dans les manifestations anaphylactiques ou anaphylactoïdes tant expérimentales que cliniques.

I. — Thyroïde et anaphylaxie expérimentale.

Déjà Savini, en 1915, observe que l'administration de poudre de thyroïde par voie buccale est capable d'empêcher l'apparition des accidents anaphylactiques chez les cobayes normaux. L. Lévi confirme cette action antianaphylactique et anticlasiqque du traitement thyroïdien. En 1921, Pistocchi montre que l'ablation de la thyroïde a une action marquée dans la production du choc

anaphylactique, en diminuant la sensibilité aux toxines provoquant le choc. Mais c'est surtout depuis 1922 que la question prend de l'importance, à la suite des nombreuses expériences que Kepinow et d'autres auteurs consacrent à ce sujet.

Kepinow et Lanzenberg, à la suite de faits cliniques leur faisant supposer que la glande thyroïde n'est pas étrangère à certaines manifestations de choc anaphylactique, étudient celui-ci chez les animaux éthyroïdés. Ils opèrent sur des cobayes ayant subi l'éthyroïdation totale ou partielle et sur des animaux témoins, qu'ils sensibilisent tout d'abord au sérum de cheval et chez lesquels ils essaient de provoquer un choc anaphylactique par une injection déchainante ultérieure.

Ils constatent les faits suivants :

« 1° Les animaux thyroïdectomisés ne donnent pas de choc anaphylactique quand l'éthyroïdation a été totale et pratiquée avant la sensibilisation;

« 2° Il suffit d'un fragment de tissu thyroïdien laissé en place pour que les animaux ne soient pas préservés du choc;

« 3° La thyroïdectomie pratiquée chez les animaux déjà sensibilisés n'empêche pas la production du choc. »

Ils se demandent « si l'absence du choc chez les premiers est due à ce que le cobaye opéré est incapable d'être sensibilisé, ou bien à ce que le cobaye, bien que sensibilisé, ne peut réagir par le choc ».

Poursuivant leurs travaux, ces auteurs recherchent si les animaux éthyroïdés peuvent communiquer l'anaphy-

laxie et s'ils peuvent se laisser anaphylactiser passivement. Ils établissent que les animaux éthyroïdés présentent le phénomène du choc anaphylactique, quand, ayant reçu du sérum d'animaux non opérés, on pratique sur eux l'injection déchaînante, et, par contre, que le sérum des animaux thyroïdectomisés ne transmet pas l'état de sensibilité à des animaux neufs.

Il paraît donc résulter de ces expériences que la thyroïde intervient dans la préparation de la substance sensibilisante, puisque les animaux thyroïdectomisés ne peuvent pas l'élaborer.

Képinow étudie alors avec Métalnikow l'action de la glande dans un autre phénomène se rattachant de près à l'anaphylaxie : « La réaction thermique d'un organisme infecté de bacilles tuberculeux à une injection de tuberculine ». Les cobayes thyroïdectomisés et injectés de B. K. ne réagissent pas, comme les non opérés, par une élévation thermique à l'injection de tuberculine, mais ces animaux présentent une sensibilité égale vis-à-vis de l'action toxique de la tuberculine. Les uns et les autres succombent. Il semble donc qu'il y ait ici deux phénomènes différents : l'un que l'on peut attribuer à l'anaphylaxie et qui est sous la dépendance de la fonction thyroïdienne; l'autre qui est uniquement toxique et qui n'est pas en rapport avec cette fonction.

Mais une question se pose : N'est-il pas possible de rendre à ces animaux leur aptitude à l'anaphylaxie en les alimentant avec une préparation de glande thyroïde? Kepinow montre que si chez les cobayes privés de leur thyroïde on introduit dans l'organisme, pendant la période de sensibilisation, la substance de la thyroïde,

ceux-ci récupèrent leur aptitude à l'anaphylaxie active et, en même temps, leur sérum acquiert la possibilité de transmettre à des sujets neufs l'anaphylaxie passive.

Il vérifie ensuite les expériences de Savini sur l'action antianaphylactique qu'exerce l'ingestion de petites quantités de glande thyroïde. Les faibles doses, introduites « per os » le jour de l'injection déchaînante, n'exercent aucune influence sur le choc des cobayes anaphylactisés, mais les mêmes doses, introduites per os deux jours avant l'injection déchaînante, ont une action atténuante sur le choc. Cependant, lorsque la dose de thyroïde augmente son action empêchante est annihilée, les fortes doses agissent même en sens contraire, en rendant les animaux plus sensibles.

Ainsi, il paraît démontré, d'une façon complète et définitive, que la thyroïde a une part prépondérante dans la production des phénomènes d'anaphylaxie, en intervenant dans le processus même de la sensibilisation.

Mais, reprenant de son côté les recherches de Lanzenberg et de Kepinow, Appelmans arrive à des conclusions opposées. Il constate que les animaux thyroïdectomisés présentent, tout comme les témoins, le choc anaphylactique lors de l'injection déchaînante. Toutefois, l'auteur remarque lui-même la possibilité de l'existence, chez ces animaux, de corps thyroïdes aberrants dans la gaine des gros vaisseaux ou en d'autres endroits non signalés.

Houssay et Sordelli, Houssay et Cisneros, Parrhon et Ballif, Nechkowitch étudient à leur tour le problème et font porter leurs recherches sur divers animaux, les réactions variant beaucoup d'une espèce à l'autre. Chez

le cobaye, leurs expériences semblent confirmer celles de Kepinow. Chez le lapin, la thyroïdectomie, si elle n'empêche pas la production de tout choc, atténue encore de beaucoup les réactions. Enfin, chez le chien, les résultats sont moins nets, quoiqu'il soit toujours possible d'observer une diminution dans l'intensité des manifestations anaphylactiques.

Pour MM. Garrelon et Santenoise, ces dernières observations permettent de comprendre bien des contradictions. Les anatomistes ont, en effet, démontré qu'il existe chez diverses espèces (même chez le cobaye) des thyroïdes aortiques parfois fort importantes, qui rendent vaines l'extirpation du corps thyroïde principal. D'ailleurs, par la suite, certains auteurs faisant des vérifications anatomiques ont pu constater qu'ils avaient laissé des thyroïdes aberrantes chez des animaux éthyroïdés qui avaient présenté un choc. D'autres remarquent que les résultats sont positifs chez les espèces à thyroïdes aberrantes rares, et négatifs chez celles possédant des glandes aberrantes nombreuses et fréquentes. Au point de vue de la critique expérimentale, c'est particulièrement chez le chien que cette notion prend de l'importance. On constate, en effet, très souvent chez cet animal l'existence d'une thyroïde aortique, décrite par Wölfler, qui d'ailleurs reçoit aussi des filets parasympathiques, mais qu'il est presque impossible d'aborder et d'extirper. On comprend alors très bien pourquoi les expériences faites sur cet animal, en particulier, ne permettent pas de conclure d'une façon probante. C'est là une considération fort importante dans l'appréciation des résultats obtenus.

Donc, malgré quelques conclusions contradictoires, *il semble d'ores et déjà que la thyroïde intervienne pour une part importante dans la genèse des phénomènes anaphylactiques et qu'elle soit nécessaire à la production du choc expérimental.*

Garrelon et Santenoise reprennent la question et font porter leurs expériences sur le choc peptonique. Ayant montré auparavant, comme nous l'avons rapporté plus haut, l'importance du tonus neuro-végétatif dans la production des manifestations de choc, ils arrivent à conclure que le pneumogastrique n'agit pas uniquement par action périphérique, mais qu'il paraît aussi « intervenir par l'intermédiaire d'une sécrétion thyroïdienne, qui semble soumise à une action excito-sécrétoire d'origine vagale ».

Voici d'ailleurs leurs résultats expérimentaux :

« 1° La section du pneumogastrique, quand elle est faite très bas au-dessous de l'appareil thyroïdien, n'empêche pas la production du choc peptonique;

« 2° La section du pneumogastrique faite très haut, au niveau du ganglion plexiforme, a toujours empêché la production du choc. Cette section, pour être efficace, doit être pratiquée une heure environ avant l'injection de peptone. »

Ce dernier point est d'une importance capitale, car il ne permet pas d'expliquer entièrement le rôle du tonus vagal par son action cardio-vasculaire périphérique.

Ces expériences de vagectomies hautes et basses ayant limité le mécanisme de l'action du tonus vagal sur la

sensibilité au choc, les auteurs sont conduits à étudier plus particulièrement le rôle des filets du pneumogastrique se rendant à l'appareil thyroïdien. Le vague envoie, en effet, à celui-ci des filets par les branches pharyngiennes supérieure ou antérieure, pharyngiennes inférieure ou postérieure du nerf laryngé supérieur. Divers anatomistes ont retrouvé chez le chien ces connexions qui existent entre la thyroïde et le vague et qui avaient été décrites chez l'homme.

Voici alors les faits observés par Garrelon et Sante-noise :

3° « La section des seuls nerfs pharyngiens et laryngés supérieurs, avec intégrité du vague, donne des résultats identiques à ceux de la section de tout le tronc nerveux au niveau du ganglion plexiforme. »

4° « Après section haute et injection de peptone inefficace, l'excitation faradique du bout périphérique de tout le tronc nerveux ou des seuls nerfs laryngés et pharyngiens rend les animaux sensibles à une nouvelle injection de peptone. D'ailleurs, en pratiquant cette faradisation immédiatement après l'injection inefficace, le choc se produit presque aussitôt. Pour éliminer toute action cardiaque, ils prennent la précaution de pratiquer une nouvelle section très basse des pneumogastriques avant la faradisation. De plus, fait très curieux, nous avons constaté que l'on peut faire successivement des injections de peptone efficaces, si on faradise les filets nerveux avant chaque injection. On peut même alors constater un certain parallélisme entre l'intensité du choc et la durée de l'excitation. »

Ainsi il semble bien que des fibres du vague agissent sur la sécrétion thyroïdienne pour produire et mettre en circulation une hormone sensibilisante.

5° D'ailleurs l'analyse de l'action protégeante ou sensibilisante des alcaloïdes corrobore toutes ces données.

Ainsi, après vagotomie double basse, qui laisse intacts les filets nerveux se rendant à la thyroïde, le choc qui se produit est encore plus accentué si on injecte de l'ésérine (excitant du pneumogastrique), soit avant, soit après la vagotomie. Au contraire, après vagotomie double haute ou section des nerfs laryngés supérieurs et pharyngiens, on n'observe pas de choc, même si on hyperexcite le vague avec de l'ésérine ou de l'insuline.

L'atropine, qui paralyse très rapidement les terminaisons parasympathiques, intervient comme la section haute des pneumogastriques, mais, comme celle-ci, n'agit efficacement contre une injection ultérieure de peptone que si l'on prend la précaution de ne faire cette dernière qu'une heure et demie après l'injection de cet alcaloïde.

On peut donc conclure que, « dans le déterminisme du choc, ésérine et atropine agissent en modifiant l'activité sécrétoire des fibres du vague se rendant à la thyroïde ».

Nous avons vu qu'un certain laps de temps est nécessaire après l'injection d'atropine, comme après la section haute des vagues pour que, l'action excito-sécrétoire du pneumogastrique sur la thyroïde étant bloquée, la modification humorale qui en résulte s'établisse. Ce n'est qu'au bout d'une heure et demie ou deux heures

que le produit sensibilisant élaboré et mis en circulation dans le sang par la thyroïde est éliminé, fixé ou détruit d'une manière suffisamment complète pour empêcher le choc peptonique par manque d'un des éléments nécessaires à sa production.

6° Garrelon et Santenoise poussent plus loin leurs investigations. Ils pratiquent des injections d'extraits thyroïdiens qu'ils obtiennent en faisant macérer extemporanément la glande dans l'eau salée. Ils notent que « l'injection préalable d'extraits thyroïdiens modifie la susceptibilité de l'organisme à la peptone. Mais si certains extraits rendent les animaux plus sensibles à la peptone, d'autres, au contraire, semblent sans action sur la susceptibilité au choc. Or, précisément, les extraits actifs ont été obtenus chez des animaux à filets thyroïdiens faradisés, alors que les extraits inactifs proviennent de glandes dont on a supprimé l'innervation pneumogastrique ».

Ces constatations sont à rapprocher des résultats déjà obtenus par ces auteurs et rapportés plus haut. Elles confirment la notion de susceptibilité au choc conditionnée par un certain état du tonus neuro-végétatif correspondant à la vagotonie.

Citons, enfin, les résultats obtenus par Arloing, Langeron et Mounier, qui confirment ceux obtenus par de Waele en 1923. Ces auteurs instituent toute une série d'expériences tendant à mettre en évidence les modifications des phénomènes d'anaphylaxie ou de choc primaire chez des animaux auxquels ils administrent pendant un certain temps des produits endocriniens désalbuminés,

afin d'éviter tout phénomène anaphylactique tenant à ces produits. Par cette administration, ils peuvent modifier l'intensité du choc anaphylactique à l'albumine chez le cobaye. A la suite de leurs expériences, ils pensent que, dans l'organisme vivant, les phénomènes qui aboutissent à l'état d'hypersensibilité provoquée peuvent être influencés par les glandes endocrines, en particulier la thyroïde.

L'enchaînement des faits, tel que nous venons de l'exposer permet de conclure, avec Garrelon et Santenoise, d'une façon très nette et exempte de toute interprétation hypothétique : « *Le rôle joué par le système nerveux dans le déterminisme, dans la production et dans les manifestations du choc peptonique (nous ajouterons comme du choc anaphylactique), est considérable. Le pneumogastrique, en particulier, est un facteur important de la susceptibilité au choc. Il conditionne celle-ci surtout par l'action excito-sécrétoire qu'il exerce sur l'appareil thyroïdien. Il commande en effet la mise en circulation et, peut-être, la production, par cette glande, d'un produit dont la présence dans le sang augmente la susceptibilité au choc.*

*
* *

Si intéressantes que soient toutes les données qui précèdent, elles offrent cependant un caractère de relativité qui nous incite à rappeler ce qu'écrivait Kowalewsky : « Le laboratoire de la vie offre plus de complications dans ses réactions que les manifestations typiques obtenues au laboratoire expérimental. »

II. — Thyroïde et anaphylaxie clinique.

Les phénomènes de choc que l'on observe en clinique semblent ne pouvoir se développer, dans bien des cas, qu'à la faveur d'un terrain particulier, d'une prédisposition anormale de l'organisme. C'est à ce terrain spécial, propice à l'éclosion des phénomènes de choc, que Widal, Abrami et Lermoyez ont donné le nom de diathèse colloïdoclasique. « Tout se passe, en effet, comme si, chez les sujets atteints d'asthme, de rhume des foins, d'urticaire, d'œdème de Quincke, l'équilibre colloïdo-plasmatique, au lieu d'être suffisamment stable pour supporter sans dommage l'action des causes habituelles de colloïdoclasie, se rompait sous les influences en apparence les plus banales et provoquait ainsi les accidents de choc... Dans ce conflit qui met aux prises l'organisme humain avec tous les impondérables de la nature, chacun de nous apporte ses qualités humorales particulières, ses prédispositions organiques, ses tares héréditaires ou acquises. Plus on étudie patiemment les phénomènes de choc en médecine, plus important apparaît le rôle du terrain. C'est lui qui rend compte, pour la plus grande part, de tous les caprices de l'évolution de l'anaphylaxie humaine » (Widal, Abrami, de Gennes). En présence des manifestations d'ordre colloïdo-clasique, il importe donc de rechercher la raison profonde qui a permis leur éclosion et les facteurs qui ont pu, dans cet organisme, réaliser le terrain propice aux phénomènes de choc.

Parmi les causes susceptibles de créer cette prédisposition, causes certainement très nombreuses et qui, pour-

tant, restent le plus souvent obscures, il en est une que l'observation attentive des malades a permis d'incriminer dans un grand nombre de cas : c'est le fonctionnement défectueux des glandes à sécrétion interne, en particulier de la thyroïde.

Nous allons passer en revue quelques-unes de ces manifestations cliniques, que l'on fait relever actuellement de l'anaphylaxie, pour montrer rapidement les liens qui les unissent à la thyroïde.

ASTHME

Déjà avant que se soient établies les relations qui unissent aux processus de choc le syndrome pathologique qu'est l'asthme, des auteurs, comme Moncorgé, Ley, Gauthier de Charolles, Nicoll, rapportent des observations où les liens qui unissent cette affection aux troubles fonctionnels de la thyroïde sont signalés; mais c'est surtout à Léopold Lévi et H. de Rothschild que l'on doit d'avoir mis en pleine lumière cette notion des asthmes endocriniens. Ils développent, dans d'importants travaux, la série des raisons qui permettent d'établir l'origine glandulaire non seulement de l'asthme, mais de syndromes apparentés tels que le coryza spasmodique. Ils montrent les stigmates d'instabilité thyroïdienne que l'on rencontre chez les sujets présentant ces affections et mettent en évidence tout l'intérêt que prend, dans de telles circonstances, le traitement opothérapique capable d'amener dans certains cas la guérison complète de la maladie. Plus récemment, les intéressantes

études de Maranon, les observations de Carrasco ont appelé à nouveau l'attention sur cette étiologie thyroïdienne de l'asthme.

Précisons les rapports qui unissent l'asthme aux troubles thyroïdiens.

Le myxœdème, *a priori*, ne paraît pas être un état très favorable à l'éclosion de l'asthme, manifestation d'une hyperexcitabilité et d'une instabilité du système neuro-végétatif. En fait, la plupart des auteurs ou bien ne mentionnent aucun cas d'asthme dans l'insuffisance thyroïdienne complète, ou bien vont jusqu'à nier cette éventualité. Moncorgé, qui pourtant a vu des milliers d'asthmatiques, n'en signale aucun cas. Maranon, Léopold Lévi n'en citent non plus aucun. Curschmann insiste sur ce fait qu'il n'a jamais vu d'asthme, malgré qu'il ait observé un grand nombre de cas de myxœdème. Sédillot est encore plus formel : « Un myxœdémateux vrai ne fait jamais ni asthme, ni migraine, ni urticaire ».

Par contre, Widal, Abrami et de Gennes ont publié l'observation d'une femme chez qui l'hypothyroïdie, poussée au maximum, puisqu'il s'agissait de myxœdème, avait été capable de faire apparaître un asthme anaphylactique. Chez cette femme sensibilisée à l'odeur des roses, il est possible, en administrant ou en suspendant l'opothérapie thyroïdienne, de faire disparaître ou apparaître à volonté, à la fois le myxœdème et l'asthme, en même temps que l'on voit alterner les résultats négatifs ou positifs de la cuti-réaction spécifique. Il est remarquable ici « de voir la sensibilisation par les roses, c'est-à-dire l'anaphylaxie obéir de la sorte à l'opothérapie thyroïdienne et suivre, dans son évolution, la présence

ou l'absence, dans l'organisme, des sécrétions de la glande thyroïde ».

Par ailleurs, il est des observations exactement inverses où l'installation du myxœdème a été le signal de la disparition complète de tout phénomène asthmatique. Nous n'en voulons pour preuve que l'observation rapportée par M^{lle} Mortier, dans sa thèse, d'une malade qui, après irradiation de son corps thyroïde, devint une myxœdémateuse typique, mais fut guérie d'un asthme. A ce propos, signalons que chez cette malade l'opothérapie thyroïdienne, remarquablement efficace, faisait disparaître tout signe d'hypothyroïdie, mais ne provoquait aucune manifestation dyspnéique.

L'association de l'asthme à la maladie de Basedow est, à l'encontre de ce que nous venons de voir pour le myxœdème, plus fréquente. Moncorgé dit : « J'ai vu, une trentaine de fois environ, le goître exophtalmique associé à l'asthme, surtout dans ses formes frustes. » Ch. Fiessinger a rapporté des cas d'asthme et de maladie de Basedow évoluant chez le même sujet. De même, Curschmann, à peu près à la même époque, a publié les observations de deux cas de Basedow complet, intermittent, avec asthme bronchique associé. La coïncidence régulière de l'hyperthyroïdisation et des accès d'asthme montrait la connexion des deux affections et faisait penser que le dysfonctionnement thyroïdien était le phénomène primitif. Léopold Lévi admet que l'asthme, avec ses réactions excessives, peut se rencontrer dans la maladie de Basedow. Faut-il rappeler encore que Nicoll a rapporté l'histoire d'une famille dans laquelle asthme et maladie de Basedow se rencontraient associés

chez plusieurs sujets. Enfin, plus récemment, Danielopolu apportait à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris les conclusions d'une étude basée sur plusieurs cas de cette association.

Seul, Sédillot estime qu'un basedowien, pas plus qu'un myxœdémateux, ne peut faire de crises d'asthme, parce qu'ayant une vie cellulaire accélérée, il est tout le contraire d'un arthritique.

A leur tour, Widal et Abrami montrent que « l'hyperthyroïdie, dans son type le plus pur, la maladie de Basedow, est susceptible de favoriser l'éclosion d'un asthme caractéristique ». Ils publient quatre observations de basedowiennes présentant de l'asthme depuis l'apparition des signes hyperthyroïdiens. Ils peuvent établir avec la plus grande netteté chez ces malades les liens qui unissent les troubles endocriniens et l'asthme. Il a suffi de faire disparaître, par la radiothérapie, le syndrome de Basedow pour guérir du même coup les crises dyspnéiques. « Ce qui fait l'intérêt principal de ces observations du point de vue clinique, disent-ils, c'est l'association manifeste de l'asthme et de la maladie de Basedow. Chez nos quatre malades, l'éclosion des deux syndromes a été, semble-t-il, simultanée, et leur évolution parallèle. Si l'on n'entrevoit, dans aucune de ces observations, la raison déterminante du développement du goître exophtalmique, il n'en est pas moins vrai que c'est à la faveur de cette maladie particulière que l'asthme a pu faire son apparition. On saisit ici, de manière flagrante, l'influence capitale dévolue au terrain endocrinien sur l'évolution des phénomènes de choc : la production des crises d'asthme réalisée chez l'une de nos

malades par l'ingestion d'extrait thyroïdien revêt la valeur d'une véritable expérience; de même, les effets remarquables de la radiothérapie thyroïdienne suffiraient à montrer que, si ces malades n'avaient pas été atteintes de maladie de Basedow, l'asthme n'aurait sans doute pas éclaté chez elles. »

Parmi les cas où la radiothérapie de la thyroïde eut une influence manifeste sur l'asthme, citons aussi celui de Hajos et ceux de Pritzel qui, il est vrai, associa aux irradiations sur la thyroïde des irradiations sur les surrénales et les parties supérieures du poumon.

Enfin, Cordier et Mounier-Kühn, adoptant la conception de Léopold Lévi, pensent que le trouble glandulaire, à la faveur duquel l'asthme se développe, est généralement discret. En ce qui concerne la thyroïde, dont l'intervention est la plus fréquente, les cas observés se placent surtout dans le cadre de l'instabilité thyroïdienne, caractérisée par un fond d'insuffisance chronique bénigne avec poussées d'hyperthyroïdie paroxysmique. Ces auteurs publient quatorze observations, où l'opothérapie thyroïdienne seule ou associée à l'opothérapie ovarienne, surrénale, hypophysaire, orchitique, a eu la plus heureuse influence en amenant la guérison ou tout au moins une amélioration durable.

MIGRAINE

La glande thyroïde joue un rôle capital dans certaines migraines. L'augmentation, la diminution ou le trouble du fonctionnement de la glande déclanche le processus migraineux ou prédispose l'organisme à la migraine.

Hertoghe, le premier, émet l'hypothèse que la migraine est fonction d'hypothyroïdie. Les travaux de Léopold Lévi affirment cette étiologie. Cet auteur communique, en 1906, avec H. de Rothschild, des cas de migraine avec signes d'hypothyroïdie améliorés par le traitement thyroïdien. Son élève, Zapogénille, publie de nouveau, dans sa thèse, de nombreuses observations où les heureux effets de la thyroïdothérapie sont frappants. Apert rapporte, à la même époque, le cas d'une femme présentant des signes d'hypothyroïdie chez laquelle le traitement thyroïdien fait disparaître les migraines : à diverses reprises, la suspension du traitement est suivie de la réapparition des accidents migraineux. Charrin, Ribbière, Bouveyron, Carles, en France, Gordon, Franz, Parrhon, Charlotte Ballif, à l'étranger, rapportent des observations confirmatives, où l'intervention de la thyroïde est mise en évidence d'une façon incontestable. Goëtt, Véron font des travaux d'ensemble sur la migraine thyroïdienne. Landenheimer, en 1922, publie une observation qui a la valeur d'une expérience : des accès de migraine, consécutifs à la thyroïdectomie, disparaissent par l'opothérapie thyroïdienne.

Deux opinions contradictoires ont été formulées : l'une par Léopold Lévi en France, l'autre par Curschmann en Allemagne. « La migraine thyroïdienne est fréquente chez l'homme, dit Léopold-Lévi, plus encore chez la femme. Elle réalise pour ainsi dire toute la migraine de l'enfant. » « Hertoghe, dit Curschmann, a affirmé, à tort assurément, que la migraine serait due à l'hypothyroïdie. On n'a vu que très rarement de l'hémicranie dans les formes les plus diverses du myxœ-

dème, et je n'ai jamais vu que la thyroïdine puisse être de quelque utilité dans la migraine. »

Par contre, les migraines par hyperthyroïdie semblent moins fréquentes. Toutefois, Léopold-Lévi en a observé quelques cas, et Fraenke¹ a rapporté six observations de migraines rapidement améliorées à la suite de l'irradiation de la glande thyroïde.

Léopold-Lévi fait remarquer « qu'on se trouve en présence d'un paradoxe. La migraine ne se rencontre pas dans le myxœdème, alors qu'elle n'est pas rare chez les basedowiens, tout au moins frustes. Mais, d'autre part, elle obéit au traitement thyroïdien, remède de choix du myxœdème et non pas du syndrome basedowien ». Pour lui, cette question trouve sa réponse dans la connaissance du syndrome de l'instabilité thyroïdienne, caractérisé par un fond d'hypothyroïdie avec, sous l'influence de causes variées et par un mécanisme de réaction, des paroxysmes d'hyperthyroïdie, avec substratum vaso-moteur, en général. Enfin, d'après le même auteur, la thyroïde joue dans les migraines ovariennes un rôle aussi important que l'ovaire, étant donné la synergie fonctionnelle qui unit l'ovaire à la thyroïde. Le traitement thyroïdien d'ailleurs, seul ou associé à l'ovaire, a souvent donné de bons résultats (Lévi, Consiglio).

URTICAIRE

Parmi les manifestations de l'anaphylaxie alimentaire, les éruptions urticariennes simples ou accompagnées de troubles digestifs constituent les accidents les plus fréquemment observés.

Lévi et H. de Rothschild, en 1906, montrent déjà l'effet favorable du traitement thyroïdien dans l'urticaire chronique. Ils vont même jusqu'à faire de cette diathèse cutanée un des symptômes de l'hypothyroïdie peu accentuée. « En ce qui concerne l'urticaire, disent-ils, s'agit-il d'un fait exceptionnel, ou le trouble cutané se rencontre-t-il chez les hypothyroïdiens ? » Ils signalent avoir remarqué ce symptôme dix fois dans leurs observations. Ceci les amène à conclure que « l'hypothyroïdie peut être le déterminant principal de l'apparition et de la persistance d'une urticaire chronique, et qu'elle joue un rôle dans la genèse d'un certain nombre d'urticaires ». Ils admettent « que ce n'est pas l'insuffisance thyroïdienne qui conditionne l'anaphylaxie, car les accidents d'apparence anaphylactique manquent dans le myxœdème, mais que les troubles observés se produisent chez des sujets à hyperthyroïdie continue, bien que parfois latente, lorsque, d'une façon paroxystique, des crises d'hyperthyroïdie donnent lieu à une hyperthyroïdémie et peut-être au passage d'hormones thyroïdiennes dans les tissus ». Ces auteurs montrent enfin la parenté d'origine thyroïdienne de l'urticaire aiguë et chronique, des œdèmes transitoires, de l'œdème de Quincke et du myxœdème.

Potier et Heymann, Ravitch, en 1907, rapportent les observations, les premiers, d'une urticaire alternant avec l'asthme des foin, le second d'une urticaire chronique où la thyroïdothérapie donne des résultats surprenants.

De même, Bolten, en 1918, signale plusieurs cas d'urticaire qu'il attribue à l'insuffisance thyroïdienne. Fu-

bini, en 1922, publie l'observation d'une femme atteinte d'urticaire récidivante et résistant à toutes les thérapeutiques habituellement employées, et chez laquelle il est possible de mettre en évidence un syndrome hypothyroïdien, traduisant un mauvais fonctionnement de la glande.

Enfin, Savini rapporte qu'il a obtenu par l'opothérapie thyroïdienne administrée tous les deux jours à la dose de 2 à 3 centigr. de poudre sèche de thyroïde, quarante-cinq succès sur quarante-sept malades ainsi traités atteints d'urticaire ou d'un autre symptôme équivalent de l'anaphylaxie alimentaire.

On sait, d'autre part, que, pour Jacquet, l'urticaire est souvent une lésion factice, et le point de départ du processus est le prurit. Or, Hertoghe a signalé qu'il existe chez les enfants hypothyroïdiens des lésions de grattage et une forme de prurigo. Et Szondi et Haas ont considéré le prurit essentiel comme un symptôme de troubles pluri-glandulaires. Il y a donc communauté de terrain pour le développement de ces troubles cutanés voisins.

CRISES NITRITOÏDES

Disons un mot des crises nitritoïdes qui, nous l'avons vu précédemment, reconnaissent à leur origine soit un choc spontané, soit un choc anaphylactique. Lortat-Jacob, en étudiant la pathogénie de certains accidents imputables à l'état antérieur lors de l'emploi des arsénobenzols, signale des troubles surrénalo-thyroïdiens comme facteurs d'intolérance. Milian note la fréquence de la crise nitritoïde chez les basedowiens. Enfin, Lévy,

Franckel et Juster, examinant au point de vue glandulaire vingt malades présentant des crises, pris au hasard de la clinique, constatent que tous sont des dysendocri-niens et particulièrement des dysthyroïdiens.

Il relève des faits que nous venons d'exposer rapidement, que la glande thyroïde joue un rôle important dans la production de ces manifestations bien particulières que constituent l'asthme, la migraine, l'urticaire. *Et cette brève étude permet de conclure que la part qui revient au terrain endocrinien et surtout thyroïdien dans le développement des phénomènes de choc anaphylactiques cliniques est considérable.*

CHAPITRE II

THYROÏDE ET MALADIE DU SÉRUM

Nous venons de voir dans le chapitre précédent l'importance du facteur thyroïdien dans les phénomènes d'anaphylaxie. Ce facteur existe-t-il dans la maladie du sérum ? On peut le penser *a priori*, attendu que les accidents sériques tardifs semblent résulter, eux aussi, pour une large part, d'un déséquilibre du grand sympathique. M. de Lavergne a montré qu'il en était bien ainsi.

Dans ce chapitre, nous allons d'abord rechercher comment se comportent, vis-à-vis de la maladie du sérum, les sujets atteints de troubles du fonctionnement thyroïdien ; nous montrerons ensuite les manifestations cliniques thyroïdiennes rencontrées chez les sujets présentant des accidents sériques tardifs. Enfin, nous rapporterons les résultats de la thérapeutique que ces différentes considérations ont entraînées.

I. — Maladie du sérum et troubles du fonctionnement thyroïdien.

Mais avant d'étudier les troubles de la sécrétion thyroïdienne dans leur action sur la maladie du sérum, il nous paraît nécessaire de préciser la fréquence de cette maladie. Lorsqu'on consulte la littérature médicale

ayant trait à la fréquence des accidents sériques, on est frappé de voir les divergences existant entre les statistiques établies par les différents auteurs. Marfan et Apert (et ce sont leurs chiffres que l'on cite le plus souvent) comptent une proportion de 40 p. 100 d'accidents sériques chez l'adulte et 12 p. 100 chez l'enfant, les précoces ne représentant que 3 p. 100 de la totalité de ces accidents. Ramond, Pruvost (*Traité de Médecine de Sergent*), Blum et Pollet donnent un pourcentage de 15 p. 100. Lesné compte de 35 à 70 p. 100 chez les sujets soumis à la sérothérapie curative. Clément observe des chiffres analogues. Léo Janvier, 21 p. 100 chez les sujets injectés préventivement, et 44 à 62 p. 100 chez les sujets injectés curativement. Citons, en passant, les chiffres obtenus par ce dernier auteur avec le sérum antidiphtérique purifié de l'Institut Pasteur (antitoxine) : la sérothérapie préventive donne 0,96 à 1,3 p. 100 d'accidents et la curative 35 p. 100. Or, il nous semble que ces statistiques sont en général faibles. Il résulte des constatations faites par M. de Lavergne et par nous, que la maladie du sérum est plus fréquente qu'on ne le dit habituellement. En effet, et nous ne saurions trop insister, nous avons observé une proportion constante relativement élevée d'accidents sériques tardifs généraux. Sur cent injectés, soixante-cinq au moins présentent des accidents qui consistent surtout en fièvre, manifestations cutanées et articulaires. Notons qu'il s'agit, dans nos conditions d'observation, de sujets masculins de 20 à 25 ans, indemnes de toutes lésions antérieures, chez lesquels on emprunte la voie hypodermique et intramusculaire.

Précisons encore en disant que les accidents se produisent au début de leur convalescence, c'est-à-dire lorsqu'ils sont pour ainsi dire guéris de l'affection qui a nécessité l'injection de sérum. La fièvre continueuse semble, en effet, d'après ce qui a pu être constaté chez d'autres sujets, par M. de Lavergne et par nous-même, avoir une action empêchante sur la production des accidents sériques. Peut-être ceci est-il dû à l'état de sympathicotomie qui caractérise la fièvre, alors que la convalescence est remarquable par sa vagotonie. Ajoutons enfin que le sérum le plus souvent antidiphthérique, et quelquefois antistreptococcique, provenait de l'Institut Pasteur, et qu'il était injecté à des doses curatives.

Puisque nous cherchons s'il est possible de mettre en évidence dans la maladie du sérum l'intervention d'un facteur thyroïdien, voyons comment se comportent à cet égard les sujets atteints d'un trouble du fonctionnement de cette glande.

Tout d'abord, il est remarquable de constater que les accidents sériques sont plus fréquents et plus accusés chez les malades ayant une glande thyroïde bien développée ou des signes même légers d'hyperthyroïdisme (état brillant des yeux, amaigrissement, tachycardie, hyperthermie, nervosisme). « Bien entendu, cette proposition est loin d'avoir une valeur absolue. Il n'en résulte pas moins que les hyperthyroïdiens réagissent au sérum avec une fréquence et une intensité particulières. Les statistiques montrent, du reste, que les femmes, chez lesquelles la fonction thyroïdienne est plus développée que chez les hommes, présentent aussi des réactions

plus fréquentes et plus violentes que les hommes. » A ce sujet, il serait intéressant de savoir comment réagissent, vis-à-vis de l'injection de sérum, les basedowiens.

Or, il n'est pas moins suggestif de voir que l'hyperthyroïdisme artificiel et passager, tel que le réalise l'ingestion et l'injection quotidienne d'extrait thyroïdien, amène une augmentation du pourcentage des accidents et de leur intensité. C'est ainsi que M. de Lavergne ayant pratiqué, dans un but préventif, des injections quotidiennes d'extrait thyroïdien chez huit personnes ayant reçu du sérum, vit les accidents apparaître très accusés chez six d'entre eux. Chez trois de ces malades se produisirent des manifestations impressionnantes, avec état lipothymique, nausées et vomissements, comme il est rare d'en rencontrer.

D'autre part, ce même auteur ayant fait chez neuf sujets présentant des accidents sériques une injection d'extrait perthyroïdien Carrion, a remarqué que dans les heures qui suivirent l'injection il y eut chez sept d'entre eux une recrudescence des symptômes observés, consistant presque toujours en une nouvelle poussée d'urticaire généralisée.

L'hypothyroïdie, au contraire, semble plutôt constituer un état réfractaire à la maladie sérique. M. de Lavergne signale, en effet, que deux sujets goitreux n'ont pas réagi à la suite d'une injection de sérum. De plus, il est de notion classique de rapporter que les enfants sont moindrement exposés aux accidents sériques que les adultes; les statistiques, en effet, donnent un pourcentage beaucoup moins élevé. Nous avons vu déjà que Marfan et Apert ne les signalent que dans 12 p. 100 des cas,

alors qu'ils donnent le chiffre de 40 p. 100 pour les adultes. Ne faudrait-il pas voir la raison de cette différence dans le fait, admis par tous les pédiâtres, que du point de vue fonctionnel la thyroïde n'arrive à son complet développement qu'à la puberté.

Enfin, les accidents sériques tardifs surviennent d'une façon élective chez un certain nombre de prédisposés. Ce sont d'abord les sujets atteints de cet état héréditaire, que faute d'en savoir la nature, nous appelons la diathèse arthritique (diathèse colloïdoclasique de Widal). Ce sont les sujets qui ont une affinité pour tous les accidents anaphylactiques : asthme, migraine, urticaire, eczéma, etc. Or, la thyroïde joue un rôle important dans la constitution de ce terrain favorable aux phénomènes de choc. Nous avons vu qu'il était souvent possible de mettre à l'origine de ces affections un mauvais fonctionnement parfois très accentué de cette glande.

Semblent aussi prédisposés à la maladie du sérum les hérédo-syphilitiques et les tuberculeux. Or, nous savons que les uns comme les autres sont généralement des dysendocriniens, le plus souvent même des dysthyroïdiens. Il est en particulier curieux de constater que les tuberculeux sont toujours atteints de troubles de la sécrétion thyroïdienne, soit d'hyperthyroïdie, soit d'hypothyroïdie, comme Rose l'a montré dans sa thèse sur « Les fonctions thyroïdiennes chez les femmes tuberculeuses ».

Enfin, il nous paraît logique de rapporter ici les recherches que Popéa et Constantinescu ont effectuées chez des malades présentant des troubles thyroïdiens ou

pluriglandulaires, dans le but de mettre en évidence leur susceptibilité à l'anaphylaxie. Ces auteurs se sont adressés à dix malades présentant les diagnostics cliniques suivants : 1° hypothyroïdisme, infantilisme et myxœdème chez un imbécile; 2° myxœdème et macromastie chez un imbécile; 3° nanisme et microcéphalie chez un idiot hérédosyphilitique; 4° goître parenchymateux chez une confuse; 5° 6° 7° idiotie et épilepsie; 8° idiotie; 9° hyperthyroïdisme chez un schizophrénique; 10° paralysie générale.

Ils sensibilisent ces malades au sérum de cheval en leur injectant sous la peau 3, 5 et 7 cc³ à quatre jours d'intervalle. Pour leur éviter le choc anaphylactique, ils s'adressent à l'anaphylaxie passive. Vingt-cinq jours après la première injection de sérum, ils font à tous leurs malades un prélèvement de sang et avec le sérum de chacun d'entre eux ils injectent deux cobayes dans le péritoine, l'un avec 3 cc³ et l'autre avec 6 cc³. Le lendemain ils pratiquent aux cobayes ainsi préparés une injection déchainante de 1 cc³ de sérum de cheval.

Les cobayes injectés avec le sérum des quatre premiers malades ne manifestent aucun trouble appréciable. Les autres présentent des troubles anaphylactiques nettement caractéristiques : dyspnée, prurit généralisé, hoquets, frissons, tressaillements et contractures.

Le cobaye qui reçoit 6 cc³ du sérum du malade 9 présente, en plus, une chute sur le côté qui dure vingt minutes.

En renouvelant leurs expériences, au bout de quinze jours, ils obtiennent les mêmes phénomènes. De ces faits, ils tirent les conclusions suivantes :

1° Le corps thyroïde joue un rôle important dans les phénomènes d'anaphylaxie;

2° Tandis que les hyperthyroïdiens sont plus difficilement préparés à l'anaphylaxie, les hyperthyroïdiens présentent un choc anaphylactique assez violent.

Il résulte de ces différentes constatations que les troubles du fonctionnement thyroïdien, en particulier *l'hyperthyroïdie* ou la dysthyroïdie, *semblent constituer des conditions favorables à la production de la maladie du sérum.*

II. — Maladie du sérum et manifestations cliniques thyroïdiennes.

Mais tout ceci est un peu vague et manque de netteté. M. de Lavergne a cherché à élucider avec autant de précision que possible les rapports qui pouvaient exister entre le corps thyroïde et les accidents sériques. Pour cela, il a employé deux méthodes.

Par la première, cet auteur a montré qu'il était possible, chez les sujets présentant une réaction au sérum, de déceler une **augmentation de volume du corps thyroïde**. Voici comment il s'est pris pour faire cette constatation : dès qu'un sujet a reçu du sérum, on mesure avec un ruban métrique la circonférence du cou au niveau de la région thyroïdienne. Cette mensuration est pratiquée quotidiennement pendant vingt jours si le sujet ne réagit pas avant que ce temps soit écoulé, jusqu'à la fin des manifestations s'il présente des accidents sériques. On peut alors rapprocher les différents chiffres obtenus, les comparer entre eux et, au besoin, établir une courbe,

Mais cette méthode, comme y insiste justement l'auteur, nécessite de minutieuses précautions dans son application. On doit en effet se rendre bien compte de sa « relative imprécision » et de ses causes d'erreur. Il est donc nécessaire d'avoir une bonne technique : pour cela, il faut tout d'abord repérer exactement l'endroit où passe le ruban métrique pour pouvoir, les jours suivants, le placer au même point. De plus, le sujet doit être mis dans une attitude toujours la même; la position choisie est la position extrême d'extension, qui est toujours aisée à retrouver. Enfin, le ruban est appliqué tous les jours de la même manière et avec la même pression.

Il existe encore une autre cause d'erreur, du fait que les angines diphtériques s'accompagnent en effet fréquemment d'adénopathies assez prononcées et dont les modifications de volume quotidiennes peuvent venir fausser les chiffres destinés à mesurer les variations de la glande thyroïde. D'ailleurs, pour que la méthode ait de la valeur il est nécessaire de s'exercer auparavant pendant un certain temps et de pratiquer un grand nombre de mensurations sur des sujets normaux, jusqu'à ce que l'on arrive à trouver des résultats toujours les mêmes.

M. de Lavergne a ainsi mesuré 35 sujets qui ont réagi au sérum par des éruptions généralisées accompagnées ou non d'arthropathies et de fièvre. Comme nous le disions dans le paragraphe précédent, il s'agit toujours de jeunes hommes de 20 à 25 ans. Sur ces 35 sujets, 7 n'ont pas présenté de variations de volume de la glande thyroïde appréciables par ce procédé, depuis le jour de l'injection jusqu'au moment où les accidents disparurent. Dans 28 cas, il s'est produit une augmentation de

la circonférence du cou la veille ou le jour même de l'apparition des manifestations généralisées, augmentation qui disparut le jour ou le lendemain de la cessation des accidents. Mais 14 fois cette augmentation ne fut que de 0·cm. 5 à 1 centimètre et par suite de la possibilité de causes d'erreur inhérentes à la méthode, ces résultats ne furent pas retenus. Par contre, chez les 9 derniers malades, il fut observé une augmentation du périmètre du cou de 1 centimètre à 2 centimètres; cette augmentation se produisait le jour même de l'apparition des accidents, dans quelques cas la veille. Elle persistait pendant toute la durée de ceux-ci, pour cesser le lendemain de leur disparition. Le retour à la circonférence initiale se faisait tantôt brusquement, tantôt sur une étape de 24 heures, la diminution n'étant complète que le deuxième jour après toute disparition des accidents.

Ces résultats attirant l'attention du côté du développement de la glande thyroïde au cours de la maladie du sérum, le simple examen clinique permit dès lors, dans certains cas du moins, d'observer de la congestion du corps thyroïde pendant la durée des accidents. Il est parfois possible de constater alors un épanouissement de la région thyroïdienne chez des sujets chez lesquels jusque-là cet organe n'était pas appréciable à l'inspection. Dans quelques cas même, s'installa une circulation veineuse superficielle, et la palpation permet de sentir et de délimiter la glande. Cette palpation, du reste, n'est nullement douloureuse et ne s'accompagne pas d'hyperesthésie locale (signe de Lian). Cet aspect, visible pendant toute la durée des accidents sériques, débute et disparaît avec eux.

Nous avons repris à notre tour ces mensurations. Nous rapportons ici les résultats que nous avons obtenus, en ne tenant pas compte des variations inférieures à 1 centimètre. Nous avons pu réunir 16 cas où l'apparition de la maladie sérique provoqua une augmentation du périmètre du cou qui fut égale ou supérieure à 1 centimètre.

Voici d'ailleurs ce que nous avons observé :

					CENTIMÈTRES
Chez 9 sujets l'augmentation fut de					1
— 4	—	—	—		1,5
— 2	—	—	—		2
— 1	—	—	—		4

Cette dernière observation nous paraît devoir être rapportée avec quelques détails en raison des particularités intéressantes qu'elle présente. Il s'agit d'un sujet âgé de 21 ans qui reçoit 60 cc. de sérum antidiphtérique sous-cutanés.

		CENTIMÈTRES
Le 6 ^e jour, après l'injection, le périmètre du cou mesuré donne le chiffre de		39
Le 7 ^e jour apparaît au niveau du point de piqûre une large plaque érythémateuse.		Cou. 40
Le 8 ^e jour, cette plaque s'étend et devient prurigineuse, en même temps que l'on voit surgir des éléments urticariens sur les deux cuisses et sur les avant-bras.		Cou. 41
Le 9 ^e jour, urticaire généralisée. La région thyroïdienne est étalée et il est possible de bien délimiter la glande à la palpation		Cou. 43
Le 10 ^e jour, bouffissure de la face, en particulier des lèvres et des paupières		Cou. 41

	CENTIMÈTRES
Le 11 ^e jour, urticaire et œdème disparaissent en grande partie	Cou. 39,5
Le 12 ^e jour, tout est rentré dans l'ordre . . .	Cou. 39
Le 13 ^e jour, nouvelle poussée d'urticaire généralisée, injection des conjonctives, œdème des paupières et des mains	Cou. 40,5
Le 14 ^e jour, l'éruption diminue progressivement d'étendue, l'œdème disparaît	Cou. 40,5
Le 15 ^e jour, il persiste encore quelques éléments urticariens sur les bras et les cuisses . . .	Cou. 39,5
Le 16 ^e jour, tout est terminé	Cou. 39

Notons que pendant toute la durée des accidents, la température est restée aux environs de 37°.

Ce qu'il est curieux de constater chez ce malade, c'est tout d'abord la forte augmentation du périmètre du cou (4 cm.), telle que le sujet lui-même s'en rendait compte, et l'hypertrophie thyroïdienne visible à la palpation; ensuite le parallélisme qui a existé entre l'évolution de la maladie sérique et cette augmentation du volume du corps thyroïde, parallélisme d'ailleurs retrouvé dans les 16 cas que nous avons notés, mais qui ici présente la particularité de s'observer deux fois de suite à un jour d'intervalle chez le même sujet, les accidents sériques se manifestant sous forme de deux vagues successives, vagues qui furent accompagnées chacune d'une hypertrophie thyroïdienne.

« On voit donc, comme le fait remarquer M. de Lavergne, que cette méthode de mensurations répétées du cou permet de constater, chez certains sujets, à tout le moins une hypertrophie du corps thyroïde qui se pro-

duit parallèlement aux accidents sériques, naissant avec eux, quelquefois un peu avant, et disparaissant avec eux. Cette méthode, comme nous l'avons déjà indiqué est très nettement imparfaite. Si elle était plus sensible, peut-être permettrait-elle de constater l'hypertrophie thyroïdienne dans tous les cas de réactions sériques, ce qu'il n'est pas possible d'affirmer, vu la technique simple qui a été suivie. Il est du reste probable qu'il en est bien ainsi. »

*
* *

Mais cette appréciation d'une modification dans le volume du corps thyroïde devait être contrôlée par une deuxième méthode permettant d'apprécier sa valeur fonctionnelle. Il est en effet possible chez les sujets qui présentent des manifestations sériques de déceler des signes d'hyperthyroïdisme. L'hypertrophie thyroïdienne permettait de le supposer, les épreuves fonctionnelles viennent l'affirmer.

Parmi les **Tests** permettant d'apprécier l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde, M. de Lavergne a choisi celui proposé sous le nom de « signe de la thyroïde » par MM. Parisot et Richard, et qui est basé sur ce fait que l'injection unique d'extrait thyroïdien agit sur le vague. Voici la technique suivie : on note d'abord chez le sujet chez lequel on va opérer :

- 1° le pouls;
- 2° la pression Mx;
- 3° la pression Mn;
- 4° le R. O. C.

On pratique ensuite, dans les muscles de la fesse, l'injection de 1 gramme d'extrait perthyroïdien Carrion, On prend alors, de 10 minutes en 10 minutes, le chiffre du pouls et les pressions Mx et Mn, et on recherche le R. O. C. à la fin et au début de l'épreuve. La réaction maximale étant atteinte à la quarantième minute, on peut suspendre l'opération au bout de 50 minutes.

Voici, d'après MM. Parisot et Richard, les résultats que l'on observe chez les différents individus :

a) Chez les hyperthyroïdiens :

- 1° le pouls se ralentit moyennement;
- 2° Mx baisse;
- 3° Mn ne change pas;
- 4° R. O. C. généralement positif, reste souvent inchangé.

b) Chez les basedowiens, les réactions sont de même sens, mais généralement plus accentuées.

c) Chez les sujets normaux :

- 1° le pouls varie de façon insignifiante;
- 2° Mx reste constante;
- 3° Mn augmente légèrement;
- 4° R. O. C. ne subit aucune modification.

Cette technique a été réalisée chez 9 sujets qui se trouvaient en pleine réaction sérique, présentant tous un urticaire généralisé. Dans ces conditions, il a été fait les constatations suivantes :

- 1° Constance de Mn;
- 2° Baisse de Mx;

3° Diminution de la fréquence du pouls;

4° R. O. C. inchangé ou inversé.

Nous avons repris ces recherches et les avons fait porter sur 4 sujets chez lesquels existaient des manifestations générales accentuées (fièvre et manifestations cutanées). Nous avons observé des résultats analogues :

1° Maintien de Mn au même chiffre;

2° Baisse de Mx (1, 2, 2, 1);

3° Diminution de la fréquence des pulsations
(10, 4, 16, 8);

4° R. O. C. inchangé (—6—5, —10—4, —8—6,
—8—9).

« En somme, ce sont là les résultats d'une épreuve positive, telle qu'on la constate chez les hyperthyroïdiens. Le seul résultat anormal concerne le réflexe oculo-cardiaque dont la recherche aurait dû provoquer une diminution marquée des pulsations. Ici, au contraire, les pulsations furent, suivant les sujets, inchangées ou augmentées. Par contre, le ralentissement du pouls, la constance de Mn et la baisse de Mx consécutifs à l'injection d'extrait thyroïdien témoignent d'un hyperfonctionnement de la glande. »

*
**

« En résumé, fait remarquer M. le professeur de Lavergne, les recherches que nous avons faites par une double méthode semblent montrer qu'en règle générale les malades qui *présentent des accidents sériques* sont en état d'hyperthyroïdisme. Le corps thyroïde, pendant la période de réaction, devient plus volumineux, et par

« le signe de la thyroïde » on constate que les fonctions de cette glande sont exaltées, les variations ont la durée de celles des accidents sériques, les précédant toutefois de peu. Dans les phénomènes cliniques du choc sérique, il y a déséquilibre, non seulement du système sympathique, mais encore de la fonction thyroïdienne, qui s'exalte. »

III. — Maladie du sérum et médications thyroïdienne et antithyroïdienne.

HÉMATO-ÉTHYROÏDINE.

Comme il semble donc établi, à la suite des constatations faites précédemment, que la thyroïde paraît intervenir dans la maladie du sérum par son hyperfonctionnement, M. de Lavergne a pensé qu'il était peut-être possible de lui appliquer la médication antithyroïdienne préconisée contre la maladie de Basedow, qui est considérée habituellement, depuis Mœbius, comme la manifestation la plus accentuée de l'hyperthyroïdie. Le principe de cette médication qui a été formulée par Harry Campbell : le traitement antithyroïdien, est basé sur cette idée que normalement la sécrétion thyroïdienne agit comme antidote vis-à-vis de certaines antitoxines et que, par réciprocité, les antitoxines servent à neutraliser la sécrétion thyroïdienne. Partant de cette idée, Gilbert Ballet et Enriquez entreprirent de neutraliser l'excès de principes thyroïdiens ainsi fournis par du sang d'animaux thyroïdectomisés. Cette méthode a donné naissance à l'hémato-éthyroïdine préparée suivant la technique de Hallion et Carrion.

C'est cette thérapeutique qui fut appliquée à 19 sujets qui avaient reçu du sérum. On leur faisait prendre 3 cachets de 0,50 gr. d'hémato-éthyröidine tous les jours. Or, sur ces 19 malades, 9 seulement présentèrent des manifestations cutanées généralisées, ce qui nous donne une proportion de 47 % d'accidents sériques, chiffre un peu inférieur à la moyenne que nous avons établie précédemment.

IODE

C'est encore cette hyperthyroïdie qui a engagé M. de Lavergne à employer l'iode dans la maladie du sérum, tout comme on l'emploie dans le goître exophtalmique. L'iode qui jadis avait joui de quelque faveur dans le traitement de la maladie de Basedow, et qui avait ensuite connu une profonde disgrâce, surtout à la suite des travaux de Th. Kocher sur le Basedow iodique, se voit aujourd'hui réhabilitée par un retour remarquable de fortune. Schwostek et Zondeck, Neisser et de nombreux auteurs, ont noté des améliorations surprenantes survenues chez des malades atteints de cette affection, sous l'influence de très faibles doses d'iode. Mais c'est en Amérique, terre d'élection du goître exophtalmique, que ce problème thérapeutique a été étudié dans toute son ampleur. En 1924, Plummer et Boothly, s'appuyant sur 1.200 observations, confirment cette action spécifique de l'iode dans le goître exophtalmique. Pour ces auteurs, l'iode ne guérit pas la maladie, mais ne fait qu'en freiner temporairement les symptômes. D'autres, tels que Marion Read, Biedl et Redlisch, etc., ont administré l'iode de façon prolongée dans le goître exophtalmique, et en

ont retiré de notables bénéfices. Il était tentant d'essayer de freiner de la même manière l'hyperthyroïdie de la maladie du sérum, et de combler le déficit d'iode, qui peut-être existe à la base de cette maladie et la conditionne.

La solution de lugol qui a été utilisée contenait 1 gr. d'iode et 2 gr. d'iodure de potassium pour 200 gr. d'eau, et fut donnée à la dose de 30 ou 50 gouttes. Dans une première série, on fit prendre à 29 sujets, quotidiennement et à dater du jour de l'injection de sérum, 30 gouttes de cette solution de lugol. Or, sur ces 29 sujets, 14 présentèrent des manifestations généralisées, ce qui fait une proportion de 48 %. Notons que s'il y eut une légère diminution de la fréquence des accidents, ils furent aussi moins accusés et moins intenses qu'on ne l'observe généralement.

Dans une deuxième série, la dose de lugol fut portée à 50 gouttes par jour; sur 19 sujets ainsi traités, 11 firent des accidents sériques (57 %). Ces résultats ne semblent pas devoir être retenus, en raison du peu de différence avec la statistique normale.

HÉMATO-ÉTHYROÏDINE ET IODE.

M. de Lavergne eut alors l'idée d'associer les deux médicaments qui avaient été essayés séparément. Il donne à ses malades, tous les jours, 3 cachets d'hémato-éthyroïdine et 50 gouttes de lugol.

Sur 8 sujets auxquels ce traitement fut appliqué, 3 seulement présentèrent des manifestations généralisées.

La proportion est ici relativement faible (36 %). D'ailleurs, comme précédemment, les manifestations, lorsqu'elles apparurent, furent aussi moins accentuées.

OPOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE.

Supposant alors que le trouble de la fonction thyroïdienne remarqué relevait plutôt d'un dysfonctionnement que d'un hyperfonctionnement de cette glande, nous fûmes conduit, d'après les constatations suivantes, à employer l'opothérapie thyroïdienne pour prévenir la maladie du sérum. Les heureux résultats en effet obtenus par l'opothérapie thyroïdienne appliquée à des basedowiens ont été signalés par de nombreux auteurs, tels que Gauthier de Charolles, Ewald, etc.).

D'autre part, d'après Pende et d'après Léopold Lévi, il est possible d'observer avec les petites doses d'extrait thyroïdien une action homologue, frénatrice; par là même, dans le cas d'une fonction thyroïdienne troublée par excès, on peut obtenir de l'opothérapie des effets éventuels de régulation. De plus, pour ce dernier auteur, le terme d'hyperthyroïdie s'applique à des phénomènes qui ne sont pas rares chez des sujets entachés en même temps de symptômes d'hypothyroïdie et qui sont, si l'on veut, à la fois de petits myœdémateux et de petits basedowiens. C'est à cette association hypo-hyperthyroïdienne qu'il a donné le nom « d'instabilité thyroïdienne ». Il s'agit de sujets atteints d'insuffisance thyroïdienne à un degré variable et chez lesquels l'hyperthyroïdie constatée n'est qu'une réaction à cette insuffisance. Celle-ci autorise la mise en œuvre de la thyroïdo-

thérapie, mais c'est le degré de l'hyperthyroïdie concomitante qui conduit à fixer la dose à employer de substance thyroïdienne. Autrement dit, plus l'instable thyroïdien présente une hyperthyroïdie marquée, plus il faut employer de doses faibles.

Enfin, comme nous l'avons rapporté précédemment, Képinow, Savini ont constaté l'action antianaphylactique qu'exerce l'injection *per os* de petites quantités de glande thyroïde. De plus, ce dernier auteur a signalé avoir obtenu de bons résultats de l'organo-thérapie thyroïdienne à la dose de 2 à 3 centigrammes tous les deux jours dans les manifestations de l'anaphylaxie alimentaire (urticaire, migraine). Signalons encore que Castaigne et Camus ont recommandé, dès 1910, d'associer l'extrait thyroïdien à la médication calcique dans la maladie du sérum.

Ce sont ces considérations qui nous ont engagé à faire prendre à nos malades de faibles doses d'extraits thyroïdiens. Malheureusement, l'expérience n'a pu être tentée sur une grande échelle, les sujets nous ayant manqué : nous rapporterons toutefois les premiers résultats obtenus, sans vouloir tirer de conclusions, car nous avons l'intention de poursuivre ces recherches. De plus, il est certain que cette thérapeutique doit être mise au point et qu'elle nécessite une surveillance vigoureuse, les doses devant varier d'un sujet à l'autre.

Quatre malades furent ainsi traités avec des doses allant de 3 milligrammes à 2 centigrammes d'extrait thyroïdien par jour. Sur 4 malades, 2 ne firent pas de réactions générales. Le troisième présenta une réaction locale, de la fièvre et quelques rares éléments urticariens

sur la poitrine et l'épaule gauche, avec très légère douleur dans cette dernière. Enfin, chez le quatrième apparut une urticaire généralisée, avec fièvre et arthropathies multiples. Faisons remarquer que nous avons eu l'impression que l'extrait thyroïdien modifiait dans une certaine mesure l'apparition et l'évolution des accidents.

En somme, les *différents traitements* auxquels on a soumis les sujets infectés *semblent avoir eu pour conséquence d'amener une diminution dans la fréquence et l'intensité des accidents sériques tardifs* qui, si elle n'a pas toujours été très accentuée, paraît néanmoins avoir toujours existé.

IV. — Conclusions et essai d'interprétation pathogénique.

En dernière analyse, à la suite des faits que nous venons d'exposer, il est permis d'admettre :

1° Que les réactions sériques sont plus fréquentes et plus intenses chez les sujets présentant de l'hyperthyroïdisme;

2° Que pendant la durée des accidents il y a suractivité de la fonction thyroïdienne, pouvant chez certains sujets s'accompagner d'une augmentation de volume de la glande thyroïde;

3° Enfin que les thérapeutiques thyroïdienne et anti-thyroïdienne semblent avoir une action sur la production de la maladie du sérum.

On peut donc conclure d'une façon certaine à l'intervention de la thyroïde dans la maladie du sérum.

Mais quel est le mécanisme intime de cette action ? Nous ne voulons pas entrer ici dans les détails, car l'état actuel de nos connaissances ne permet pas de s'arrêter à des conclusions définitives. Nous tenons cependant à exposer les quelques idées que nous ont suggérées nos recherches.

Les constatations précédentes permettent de formuler deux hypothèses : ou bien les manifestations thyroïdiennes observées dans la maladie du sérum sont la cause de cette maladie, ou bien elles n'en sont que la conséquence. Il est tout d'abord logique de penser que ces manifestations traduisent une réaction de l'organisme vis-à-vis du processus offensif que constitue la maladie du sérum. Elles débutent en effet en même temps que les accidents, les précédant parfois, et disparaissent avec ou après eux. Toutefois, il ne semble pas qu'il en soit ainsi, car nous avons vu, dans ce chapitre, que l'hyperthyroïdie était au contraire une condition prédisposante à la maladie du sérum. C'est d'ailleurs en cherchant à diminuer cette hyperthyroïdie, tout au moins à régulariser la sécrétion thyroïdienne, que la thérapeutique instituée a pu donner quelques résultats.

La thyroïde intervient-elle comme cause des accidents sériques tardifs ? L'action favorisante de l'hyperthyroïdie semble l'affirmer. De plus, on a vu le rôle important que joue cette glande dans le déclenchement des phénomènes anaphylactiques expérimentaux et cliniques. Pour MM. Garrelon et Santenoise, en effet, le vague conditionne la susceptibilité au choc par l'action excito-sécrétoire

qu'il exerce sur la thyroïde. Or, Tinel, Santenoise et Laurent ont observé qu'au cours des accidents sériques un état de vagotomie précédait toujours l'apparition des manifestations.

Un fait est actuellement acquis : c'est qu'à l'origine de l'anaphylaxie se trouve la crise hémoclasique; Widal et ses élèves en effet ont montré que la colloïdoclasie précédait toujours les manifestations cliniques de l'anaphylaxie, et Lumière vient de rapporter qu'il était possible de supprimer le choc, tout en conservant la colloïdoclasie, par anesthésie des terminaisons nerveuses endovasculaires. C'est donc probablement la rupture de l'équilibre colloïdoplasmatique qui, excitant ces terminaisons, déclanche le processus même du choc. Ici on peut alors penser que la thyroïde agit soit en rendant le S. N. végétatif plus réceptif vis-à-vis de la cause d'irritation que constitue la colloïdoclasie, soit en créant un milieu plasmatique instable et propice au bouleversement colloïdal, lequel, à son tour, excite le S. N. végétatif. Dans ce dernier cas, ce serait peut-être par l'intermédiaire du P. H. sanguin ou par les modifications de la teneur en calcium des humeurs. Il est d'ailleurs possible que les deux mécanismes (effet d'une part, cause d'autre part) existent dans la maladie du sérum.

Toutefois, ce ne sont là que des hypothèses, car le mécanisme de la sensibilisation est encore totalement inconnu.

CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME PARTIE

Quel que soit d'ailleurs le mécanisme par lequel la thyroïde peut intervenir dans la maladie du sérum, il est un fait : c'est que, tout comme elle occupe une place importante dans la production des manifestations anaphylactiques expérimentales aussi bien que cliniques, cette glande semble jouer un certain rôle dans la maladie sérique. Il existe en effet, dans cette dernière, un facteur thyroïdien. Et ceci, ainsi que nous le disions dans notre introduction, n'est pas un des moindres arguments à apporter en faveur de la théorie anaphylactique des accidents sériques tardifs.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous ne voulons pas reprendre en détail les différentes conclusions que nous avons tirées à la suite de chacune de nos trois parties; mais, résumant les considérations que nous avons exposées, nous en déduisons que :

1° La maladie du sérum se comporte cliniquement comme les manifestations d'ordre anaphylactique;

2° Du point de vue pathogénique, la maladie du sérum se produit par le mécanisme de l'anaphylaxie la plus rigoureuse;

3° On retrouve dans la maladie du sérum le facteur thyroïdien qui existe dans l'anaphylaxie.

Nous pouvons donc conclure à la nature anaphylactique de la maladie du sérum.

VU :

Nancy, le 23 novembre 1927.

Le Président de la Thèse,
PERRIN.

VU :

Nancy, le 23 novembre 1927.

Le Doyen,
L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 24 novembre 1927.

Le Recteur de l'Académie,

CH. ADAM

Membre de l'Institut.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Accidents sériques.

- BABONNEIX. — Pseudotabès consécutif à une injection de sérum antistreptococcique. *Gaz. Hôp.*, 17-19 juin 1926.
- BESREDKA. — Toxicité des sérums thérapeutiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907.
- BLECHMANN. — Nouveau cas d'orchite aiguë, accident sérique. *Soc. de Pédiatrie*, 8 juillet 1924.
- BLUM et POLLET. — Acquisitions récentes sur la maladie du sérum. *Bull. Médic.*, 8-11 oct. 1924.
- BOKAY. — Meine Erfolge mit Behringsdiphtherieheilserum. *Deut. med. Woch.*, 1895, 233.
- BOUQUET. — Sur les accidents mortels post-sériques. *Monde Médical*, 1925, p. 937.
- CARRIEU. — Un cas d'orchite sérique. *Arch. de méd. des enfants*, avril 1922.
- CASTAIGNE et CAMUS. — Les accidents sériques et leur traitement. *Journ. méd. franç.*, 15 sept. 1910.
- CLÉMENT. — La maladie sérique. *Prog. Médic.*, 28 nov. 1925.
- COURMONT. — La maladie sérique. Article, *Traité Roger, Vidal, Teissier*, tome VII, 1921, Masson.
- DELGOVE. — Etude clinique et pathogénique des arthropathies sériques. *Thèse de Paris*, 1922.
- DEROIDE. — Mort rapide après une première injection de sérum antitétanique. *S. M. H. P.*, 26 juin 1925.
- DIDIER et MATHIEU. — Traitement des accidents sériques par l'auto-hémothérapie. *Soc. de méd. de Nancy*, 21 janvier, 11 février 1925.
- DROUET. — Réactions sériques au cours de la sérothérapie antitétanique chez les soldats. *Thèse de Paris*, 1919.
- EWALD. — Ueber Serumkrankheit. *Münch. Medizin. Wochensch.*, 9 oct. 1917.

- FLANDIN. — Accidents sériques graves et prolongés traités par le sérum de cheval. *S. M. H. P.*, 1914, t. XXXVII, p. 249.
- GILLARD. — Le pronostic des réactions sériques. *Thèse de Paris*, 1919.
- GUILLAT-COURRIER. — Contribution à la maladie du sérum. Adénite sérique. *Thèse de Lyon*, 1925-26.
- GUINON, LAMY, M^{lle} ODIER. — Orchiépididymite sérique après la sérothérapie antiméningococcique. *S. M. H. P.*, 14 mars 1924.
- HAMBURGER et MORO. — Über die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach der Serum-injection. *Wien. Klin. Woch.*, 1909, n° 15.
- HEUBNER. — Praktische Winke zur Behandlung der Diphtherie mit Heilserum. *Deut. med. Woch.*, 1894, p. 702.
- JANVIER. — Accidents sériques consécutifs à l'emploi du sérum antidiphthérique purifié. *Thèse de Paris*, 1926.
- JOUSSET. — La sérothérapie à doses massives et le mythe de l'anaphylaxie. *Pres. Méd.*, 5 août 1918.
- JOUSSET et BINET. — L'hypotension artérielle au cours de la sérothérapie. *S. M. H. P.*, 18 mars 1921.
- JOUSSET et DELGOVE. — Mécanisme des arthropathies sériques. *S. M. H. P.*, 28 juil. 1922.
- LAVERGNE (V. DE). — Pathogénie des accidents sériques. *Pres. Méd.*, 5 mars 1927.
- Les paralysies sériques. *Prog. médical*, 23 oct. 1926.
- Réactions vaccinales et liquide céphalo-rachidien. *Soc. Biol.*, 18 juin 1926.
- LAVERGNE (V. DE) et ABEL. — Modifications du liquide céphalo-rachidien au cours des réactions sériques. *S. M. H. P.*, 19 mars 1926.
- LAVERGNE (V. DE) et BIZE. — Purpura rhumatoïde survenu à la suite d'une injection de vaccin T. A. B.. *S. M. H. P.*, 4 juil. 1924.
- LAVERGNE (V. DE), MOREL et JOCHUM. — Syndrome de Stokes-Adams transitoire, survenu en même temps que des accidents sériques, à la convalescence d'un érysipèle de la face. *S. M. H. P.*, 29 juillet 1927.
- LAFFORGUE. — Syndrome d'hypotension, de tachycardie et d'asthénie au cours d'accidents sériques tardifs. *S. M. H. P.*, 13 mai 1925.
- LAUMONIER. — Maladie du sérum. *Monde Médical*, janvier 1923.
- LECONTE et YACOEL. — Gangrène pulmonaire. Sérothérapie anti-gangréneuse guérison. Adénite sérique généralisée. *S. M. H. P.*, 14 mars 1924.

- LEMAIRE. — Recherches sur les accidents sérotoxiques. *Thèse de Paris*, 1905.
- LESNÉ et BLAMOUTIER. — Les accidents sériques et leur traitement. *Journ. Méd. franç.*, 15 sept. 1910.
- LESNÉ, BLAMOUTIER, LEFÈVRE. — Traitement des accidents sériques. *S. M. H. P.*, 1925, p. 217.
- LESNÉ et BARRAULT. — A propos du traitement de l'angine diphtérique; mort subite à la suite d'une première injection de sérum antidiphtérique. *Soc. Péd.*, sept. 1925.
- LHERMITTE. — Les paralysies amyotrophiques dissociées du plexus brachial à type supérieur et consécutives à la sérothérapie antitétanique. *Revue de neurol.*, 1919, n° 12.
- LIAN. — Etat lipothymique, hypotension artérielle et accidents sériques tardifs. *S. M. H. P.*, 13 mai 1921.
- MARFAN et LE PLAY. — Recherches sur la pathogénie des accidents sérothérapiques. *S. M. H. P.*, 1905, p. 274.
- MARTIN (L.). — Vingt-cinq années de sérothérapie antidiphtérique. *Bull. Méd.*, 18 oct. 1919.
- MOURIQUAND et DECHAUME. — L'adénite sérique (accident de la sérothérapie antidiphtérique. *Lyon Méd.*, 10 nov. 1923.
- NETTER. — Efficacité de l'ingestion de chlorure de calcium comme moyen préventif des éruptions consécutives aux injections de sérum. *Soc. Biol. de Paris*, 1926, t. LX, p. 279.
- PERRIN (M.). — Anaphylaxie sérique en poussées subintrantes. XI^e Congrès de médecine, Paris, 13-15 oct. 1910. — *Revue médicale de l'Est*, 1911, n° 4.
- PETIT (G.). — Les névrites post-sérothérapiques. *Thèse de Nancy*. 1925-26. (Le détail des indications bibliographiques des paralysies sériques se trouve dans cette thèse.)
- PILOD. — Orchépididymite sérique. *Arch. de méd. mil.*, 1925, p. 380.
- PIRQUET (VON) et SCHICK. — Die Serumkrankheit. Wien, 1905.
- PITAR. — Purpura au cours de la maladie sérique. *Thèse de Paris*, 1924.
- PRUVOST (P.). — Sérothérapie, in *Traité de Médecine* Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix.
- QUIRY. — Réinjections et réactions sériques. *Soc. de path. comparée*, 14 mars 1915.
- RAMOND (L.). — Les accidents sériques. Conférences de clinique médicale pratique, 3^e série, Vigot, 1924.
- ROCCA. — Accidents sérothérapiques anormaux. *Thèse de Lyon*, 1926.

- ROUX. — Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique. Congrès de Budapest, 2-8 sept. 1894.
- SABRAZÈS. — *Gazet. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 14 déc. 1924.
- SAINTON, DESCONTES et LE CLERC. — Parésie dissociée des membres supérieurs consécutive à la sérothérapie antitétanique. *S. M. H. P.*, 5 déc. 1924.
- SÉZARY et DESSAINT. — Névrite post-sérothérapique. *S. M. H. P.*, 29 juin 1924.
- SICARD et CANTALOUBE. — Paralysie radiale post-sérothérapique. *S. M. H. P.*, 29 juin 1925.
- SICARD et PARAF. — Anticollœidoclasie sérique par le carbonate de soude intraveineux. *S. M. H. P.*, 23 janvier 1921.
- TINEL, SANTENOISE et LAURENT. — Les variations du tonus vago-sympathique au cours de l'érythème sérique et de quelques maladies infectieuses. *S. M. H. P.*, 23 mars 1923.
- TRAVAIL. — Les accidents sériques. *Journ. des praticiens*, 23 mai 1925, p. 351.
- VALLERY-RADOT. — Les adénites sériques généralisées. *S. M. H. P.*, 21 mars 1924.
- VEDEL et PUECH. — Maladie du sérum. Mort subite. *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 25 janvier 1925.
- WEILL-HALLÉ et LÉVY (M.). — Troubles cardiaques sériques du X. *S. M. H. P.*, 25 février 1921.
- WEISSENBACH et DREYFUS. — *Les Accidents sériques. Prophylaxie. Traitement*. Paris, Doin, 1927.

II. — Anaphylaxie. — Choc. — Vago-sympathique.

- ARTHUS. — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *Soc. Biol.*, 1903, p. 867.
- ARLOING. — Etudes sur l'anaphylaxie, l'antianaphylaxie et le choc colloïdoclasique. *Prog. Méd.*, 1922, p. 602.
- AUSCHER. — Rhumatismes toxiques, in *Manuel de Médecine* de Debove et Achard, 1897, t. VII, p. 581.
- BESREDKA. — *Anaphylaxie et antianaphylaxie*. Masson, 1917.
- BEZANÇON et DE JONG. — Accidents rhumatoïdes, avec leucopénie et albuminurie, au décours d'une pleuro-tuberculose primitive, comparaison avec la maladie du sérum. *S. M. H. P.*, 19 oct. 1919.
- BEZANÇON, WEILL (M.-P.) et DE GENNES. — Fièvre et arthropathies d'origine protéinique. *Pres. Méd.*, 26 avril 1924.

- BEZANÇON, WEILL (M.-P.), JACQUELIN (A.) et DE GENNES. — Fièvre et arthropathies d'origine protéinique. *Acad. de Méd.*, 6 février 1923.
- BEZANÇON (Fernand) et WEILL (M.-P.). — Les manifestations articulaires de la maladie du sérum et les arthropathies protéiniques. *Monde Médical*, 15 sept. 1927.
- BIEDL et KRAUS. — Experimentelle Studien ueber anaphylaxie. *Wien Klin. Woch.*, 1909, p. 363.
- BILLARD. — L'anaphylaxie dans la fièvre des foins, l'urticaire et l'asthme. *Gaz. Hôp.*, 2 juin 1910.
- BLUM, DELAVILLE, VAN CAULAERT. — Modifications de la composition du plasma sanguin au cours de la maladie du sérum et de l'asthme anaphylactique. *Soc. Biol.*, t. XLI, 1924, p. 1287.
- BOUCHÉ et HUSTIN. — Le choc sérique léger chez l'homme. *Presse Méd.*, 8 oct. 1921.
- CHARRIN et RIEFFER. — Mécanisme de la fièvre dans la maladie piocyanique. *Soc. Biol.*, 1889, p. 63.
- DANYSZ. — *Principes de l'évolution des maladies infectieuses*, 1919, p. 31.
- DARIER. — *Précis de Dermatologie*, Paris, Masson, 1918.
- DIEULAFOY. — *Pathologie interne*, t. IV, Paris, Masson, 1918.
- DOERR et RAUBITSCHCK. — Toxin und anaphylaktisierende Substanz des Aalserums. *Berl. Klin. Woch.*, 1908, p. 33.
- DOPTER et SACQUEPÉE. — *Bactériologie*, Baillière, 1921.
- GALUP. — L'arthritisme diathèse d'anaphylaxie. *P. M.*, 19 juin 1912.
- GAMALEÏA. — Sur la destruction des microbes dans les organismes fébricitants. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 229.
- GARRELON et SANTENOISE. — Choc peptonique et tonus parasymphatique. *Pres. Méd.*, 24 février 1926.
- GUILLAUME. — *Vagotonie, sympathicotonie, neurotonies*, Masson, 1925.
- GOUGET et MOREAU. — Accidents rhumatoïdes au cours d'une résorption d'œdèmes. *S. M. H. P.*, 11 oct. 1922.
- HUTINEL. — *Le terrain hérédo-syphilitique*, Paris, Maloine, 1926.
- JUSTER et BALALIAN. — Du mécanisme physio-pathologique de la crise nitroïde. *Revue de Méd.*, 1923, n° 6.
- KOPACZWESKI. — Les travaux récents sur les chocs. *Gaz. Hôp.*, 27 déc. 1923.
- Anaphylaxie et intoxication. *Gaz. Hôp.*, 9 et 11 janvier 1923.
- KREHL et MATTHES. — Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Tieren. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, 1895, p. 223.

- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Pathologie du sympathique*. Paris, Alcan, 1924.
- LANGERON. — Les phénomènes de choc. *Gaz. Hôp.*, n^{os} 1 et 3, 1926.
- LAVERGNE (DE) et BIZE. — Purpura exanthématique et colloïdoclasie. *Presse Médicale*, 6 sept. 1924.
- LE CALVÉ. — Œdème dans les états hémoclasiques. *Acad. de Méd.*, 15 novembre 1921.
- LIBERT. — Eruption urticarienne fugace apparue après une injection intraveineuse d'électrargol. *Bull. S. M. H. P.*, 23 mai 1921.
- LLEWELYN. — *La Goutte*. Paris, 1923.
- LUMIÈRE et ANSELME. — Suppression des chocs anaphylactiques par anesthésie des terminaisons nerveuses endovasculaires. *Acad. des Sciences*, Paris, 1926, p. 577.
- MILIAN. — La crise nitritoïde. *Ann. des mal. vénér.*, juin 1921.
- NICOLAS, GATÉ et DUPASQUIER. — Nouveaux essais d'auto-hémothérapie dans les dermatoses. *Annal. de derm. et syph.*, 1922, n^o 4, p. 163.
- PAGNIEZ. — Troubles et maladies déterminées par anaphylaxie. In *Nouveau Traité de Médecine*, t. VII, p. 99.
- PAGNIEZ et DE GENNES. — Urticaire par tachyphagie. *S. M. H. P.*, 22 avril 1921.
- PAGNIEZ et VALLERY-RADOT (P.). — Etude physiopathologique et thérap. d'un cas d'urticaire géante. Anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaire. *Presse Méd.*, 23 nov. 1916.
- RAPIN. — Les angioneuroses familiales. *Revue de Médec. de la Suisse Romande*, 1907, n^{os} 9, 10, 11, 12.
- RAVAUT. — Le terrain syphilitique. *Monde Médical*, 1924, n^o 41, p. 167.
- RAVAUT et WEISSENBACH. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique, observés chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsinobenzol. *Gaz. Hôp.*, 14 février 1911.
- RICHTET. — *Traité de l'anaphylaxie*. Alcan, 1914.
- RICHTET et PORTIER. — De l'action anaphylactique de certains venins. *Soc. Biol.*, 1902, 15 février et 17 mai.
- SAINZ (DE AJA). — Anaphylaxie du type œdème aigu de Quincke d'origine médicamenteuse. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, février-mars 1923.
- SCHITTENHELM, WEICHARDT, HARTMANN. — Ueber die Beeinflussung der Körpertemperatur durch parenterale Einverleibung von Proteinsubstanzen verschiedener Herkunft. *Ztschr. f. exper. Path. u. Therap. Berl.* 1912, t. X, p. 412.
- TINEL et SANTENOISE. — Vago-sympathique et anaphylaxie dans les crises paroxystiques d'anxiété, de manie et d'épilepsie. *Pr. Méd.*, 15 avril 1922.

- TINEL, GARRELON et SANTENOISE. — Vago-sympathique et choc anaphylactique. *Journ. méd. français*, 2 mars 1922.
- Vago-sympathique, anaphylaxie et intoxication. *Presse Méd.*, 7 avril 1923.
- TIXIER et TROISIER. — Arthropathies antitoxiques dans un cas d'hémoglobininurie paroxystique. *Gaz. Hôp.*, 1909, n° 43, p. 1795.
- VAUGHAN (V.-C.), VAUGHAN (Jr.) et VAUGHAN (J.-W.). — Protein split products in relation to immunity and disease? *Philadelphia et New-York*, 1913.
- VAUGHAN, WHEELER et GIDLEY. — *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, août 1921, p. 1909.
- WAISSMANN. — Contribution à l'étude des éruptions ou dermatoses suscitées ou réveillées par la vaccination. *Thèse de Paris*, 1892.
- WEILL (P.-E.). — Rapport sur les purpuras. Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, Bruxelles, 25-28 juillet 1926.
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. *Pr. Méd.*, 3 avril 1920.
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — L'auto-anaphylaxie, son rôle dans l'hémoglobininurie paroxystique. Conception physiologique de l'anaphylaxie. *Sem. Méd.*, 24 déc. 1913.
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN. — Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale. *Presse Médicale*, 11 juillet 1914.
- WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Méd.*, mars 1922.
- WIDAL, ABRAMI, VALLERY-RADOT (P.). — Antianaphylaxie. Congrès de Médecine de Strasbourg, oct. 1921.

III. — Thyroïde.

- APERT. — Discussion à propos de la migraine thyroïdienne. *S. M. H. P.*, 12 mai 1926.
- APPELMANN. — Le rôle de la glande thyroïde dans le phénomène de l'anaphylaxie. *Soc. Biol.*, 9 déc. 1922 et 12 mai 1923.
- ARLOING, LANGERON et MOUNIER-KÜHN. — Modifications produites dans la sensibilisation anaphylactique par l'administration d'extraits endocriniens désalbuminés. *Soc. Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 855.
- BALLIF (Ch.). — Auto-observation de migraine guérie par le traitement thyroïdien. *Bull. et Mém. de la Soc. de Neur. Psych. et psychol. de Jassy*, déc. 1919.
- BOLTEN. — Urticaria as a symptoma of hypothyroidisme. *Neder Tijdschf. Geneesk. (Haarlem.)*, 1918, 62, p. 1747.

- BORAK. — Le traitement des manifestations climatériques par la röntgénisation de l'hypophyse et de la thyroïde. *Vestnik rœnthgen. y radiol.*, t. III, n^{os} 3 et 4, 1925.
- BOUVEYRON. — Cité par L. Lévi et de Rothschild : Migraine thyroïdienne de l'enfant. *Revue d'hyg. et de méd. inf.*, 1911, p. 1130.
- CONSIGLIO. — Cura tiroidea in un caso di emicrania oftalmica. *Gaz. d. Osp. Milano*, 1904, t. XXV, p. 1478.
- CAMPBELL (H.). — Exophtalmie goiter. *Clin. J.*, 1915, p. 329.
- CARRASCO. — Dos casos de asma endocrino. *Arch. de endocrinologia y nutricion*, juillet 1924.
- CHARRIN. — Cité par L. Lévi et H. de Rothschild : Migraine thyroïdienne de l'enfant. *Revue de méd. et d'hyg. inf.*, 1911, p. 1130.
- CONSIGLIO. — Migraine et opothérapie thyroïdienne. *Semaine médicale*, 1904.
- CORDIER et MOUNIER-KÜHN. — Le facteur endocrinien chez les asthmatiques. *Lyon médical*, 8 juin 1926.
- CURSCHMANN. — Sur des symptômes basedowiens intermittents dans le tabès et l'asthme bronchique. *Zeitschr. J. Klin. Medizin.*, t. LXXVI, 1912.
- Ueber endokrinen Grundlagen des Bronchialasthmas. *Deut. Arch. f. Klin. Medizin.*, t. CXXXII, 1920.
- La migraine des enfants. *München med. Wochs.*, 1922, p. 1747.
- DANIELOPOLU. — Sur l'amphotonie des Basedowiens et sur l'association de l'asthme et du Basedow. *S. M. H. P.*, 19 juin 1925.
- FIESSINGER. — L'asthme et la maladie de Basedow. *Jour. des Prat.*, 1915, p. 587.
- FRANZ. — Etude physiologique d'un cas de migraine. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1^{er} juin 1927.
- GARRELON et SANTENOISE. — Appareil thyroïdien, pneumogastrique et choc peptonique. *Soc. Biol.*, 9 mai 1924.
- A propos de l'influence du vague et de l'appareil thyroïdien sur la sensibilisation au choc peptonique. *Soc. Biol.*, 14 août 1925.
- Atropine, sécrétion thyroïdienne et choc peptonique. *Soc. Biol.*, 6 nov. 1925.
- Appareil thyroïdien et choc peptonique. *Presse Méd.*, 12 mai 1926.
- GAUTHIER DE CHAROLLES. — *L'opothérapie thyroïdienne*. Paris, Baillière, 1913.
- GOETT. — De l'hyperthyroïdie, en particulier de la céphalée thyroïdienne. *Thèse de Bordeaux*, 1919.

- GORDON. — Thyroid extract in migraine and epilepsy a propos of ten cases. *Therapeutic Gazette*, 1907, p. 1944.
- HAJOS. — Beiträge zur Therapie des Asthma bronchiale. *Wien. Klin. Wochensch.*, 9 avril 1925.
- HALLION. — *La pratique de l'opothérapie*, 1911.
- HERTOGHE. — De l'hypothyroïdie bénigne, chronique ou myxœdème fruste. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, 1899.
- HOUSSAY et CISNEROS. — Le choc anaphylactique et peptonique chez les chiens éthyroïdés. *Soc. Biol.*, 30 sept. 1925.
- HOUSSAY et SORDELLI. — Thyroïde et anaphylaxie. *Soc. Biol.*, 10 février 1925.
- JACQUET. — Considérations à propos de l'urticaire. *Gaz. Hôp.*, 1892, p. 1259.
- KEPINOW. — Anaphylaxie chez les animaux éthyroïdés et nourris avec la thyroïde. *Soc. Biol.*, 8 juillet 1922.
- Contribution à la question du rôle de la glande thyroïde dans le phénomène d'anaphylaxie. *Soc. Biol.*, 15 juillet 1923.
- Glande thyroïde et anaphylaxie. *Soc. Biol.*, 14 avril 1923.
- KEPINOW et LANZENBERG. — Glande thyroïde et anaphylaxie. *Soc. Biol.*, 28 janvier 1922, 6 mai 1922, 27 janvier 1923.
- KEPINOW et METALNIKOW. — Glande thyroïde et sensibilisation des animaux tuberculeux à la tuberculine. *Soc. Biol.*, 24 juin 1922.
- KOWALEWSKI. — Myxœdème et cachexie pachydermique. *Arch. de neurol.*, 1889, p. 442.
- LANDENHEIMER. — Troubles endocriniens en rapport avec la migraine. *Zeitschr. f. d. g. Neur. und Psychiat.*, t. XXIX, 1922, p. 434.
- DE LAVERGNE. — Accidents sériques et corps thyroïde. *S. M. H. P.*, 2 juillet 1926. — *Revue d'endocrinologie*, août 1926.
- LÉVI (Léopold). — Pathogénie de l'asthme thyroïdien et ovarien. *Arch. gén. de Médec.*, 1912, p. 217.
- Migraine et traitement opothérapique. *Soc. de thérap.*, 14 février 1912.
- Migraine ophtalmique et dysthyroïdie. *Soc. de thérap.*, 26 février 1913.
- La migraine endocrinienne. *Soc. de Médecine de Paris*, 22 oct. 1923.
- Le paradoxe de l'emploi de l'opothérapie thyroïdienne contre l'hyperthyroïdie. *Monde Médical*, 1924, n° 640.
- Instabilité thyroïdienne. In *Nouvelles études de physiopathologie du corps thyroïde*. Doin, Paris, 1911, p. 267.

- LÉVI (Léopold). — Anaphylaxie, colloïdoclasie, corps thyroïde. *Soc. Biol.*, 1922, n° 18.
- LÉVI (L.) et DE ROTHSCHILD (H.). — Hypothyroïdisme et urticaire chronique. *Soc. Biol.*, 7 juillet 1906.
- Asthme endocrinique. *Revue d'Hyg. et de Méd. infant.*, 1910, t. IX, p. 393.
- Migraine thyroïdienne. *S. M. H. P.*, 11 mai 1906.
- Migraine thyroïdienne de l'enfant. *Revue d'Hyg. et Méd. inf.*, 1911, p. 1130.
- LÉVY-FRANCKEL et JUSTER. — Crises nitritoïdes et troubles endocriniens. *Soc. de derm. et syphil.*, 6 juillet 1922.
- LEY. — Accès d'asthme d'origine hypothyroïdienne. *J. de neur. de Bruxelles*, 20 avril 1901.
- LORTAT-JACOB. — Pathogénie de certains accidents imputables à l'état antérieur lors de l'emploi des arsénobenzènes par voie intraveineuse. *Progrès Méd.*, Paris, 1920, t. XXXV, p. 313.
- LUCIEN, PARISOT, RICHARD. — *La Thyroïde*. Doin, Paris, 1925.
- READ (Marion). — The use of iodine in exopthalmic goiter. *Endocrinology*, t. VII, 1922, p. 746.
- MOEBIUS. — *Die Basedowische Krankheit*. Vienne, 1906.
- MONCORGÉ. — *L'Asthme*. Paris, 1924, Vigot.
- MORTIER. — Contribution à l'étude de l'asthme. *Thèse de Paris*, 1922.
- MOUNIER-KÜHN. — Asthme et glandes endocrines. *Thèse de Lyon* 1925-26.
- NECHROVITCH. — Le rôle de la glande thyroïde dans le phénomène de l'anaphylaxie. *Soc. Biol.*, 2 juillet 1924.
- NEISSER. — Über Iodbehandlung bei thyreotoxikose. *Berl. Klin. Woch.*, 1920, p. 46.
- NICOLL. — A case of exopthalmic goiter in a girl ten years of age. *New-York med. Rec.*, 1909, p. 667.
- OSWALD. — Rapports entre la glande thyroïde et le système nerveux. *Revue d'endocrinologie*, août 1924.
- PARDEC. — Cité par Lévi et Rothschild. Migraine et glandes endocrines. *Soc. de méd. de Paris*, 12 oct. 1923.
- PARISOT et RICHARD. — *Les glandes endocrines; leur valeur fonctionnelle*. Paris, Doin, 1923.
- PARRHON et BALLIF. — Nouvelles recherches sur l'anaphylaxie. *Soc. Biol.*, 1924, p. 1063.

- PARRHON et BALLIF. — Sur l'anaphylaxie chez les animaux éthy-misés et thyroéoprivés. *Soc. Biol.*, 24 février 1923.
- PENDE — La secrezione interna nei rapporti con la clinica, XVIII Congresso di Medicina interna, Rome, 27-30 nov. 1912.
— *La Reforma Medicina*, p. 1393, 1912.
- PERRIN (M.) et HANNS. — *Les sécrétions internes, leur influence sur le sang*. Baillière, Paris, 1923.
- Rapport du sympathique et des glandes endocrines. XVII^e Congrès français de Médec., Bordeaux, 1923.
- PLUMMER (H.-S.) et BOOTHLY (W.-M.). — The value of iodine in exophtalmic goiter. *Journ. Iowa State med. Soc.*, t. XIV, p. 466.
- POPEA et CONSTANTINESCU. — Sur le rôle de la glande thyroïde dans l'anaphylaxie, *Soc. Biol.*, 21 mars 1924.
- POTTIER. — La médication thyroïdienne dans l'asthme des foins. *Soc. Méd. de l'Élysée*, 3 mars 1907.
- PRITZEL. — Zur asthma behandlung. *Deutsch. Med. Wochen.* 13 avril 1923.
- RAVITCH. — The thyroid os a factor in urticaria chronica. *Internal, Dermat. long. Tr.*, N.-Y., 1908, p. 410.
- RIBIERRE. — Cité par Léopold Lévi et H. de Rothschild. *Loc. cit.*
- ROSE. — Les fonctions thyroïdiennes chez les femmes tuberculeuses. *Thèse de Nancy*, 1925.
- SAINT-FLORIAN. — Contribution à l'étude de l'opothérapie thyroïdienne. *Thèse de Bucarest*, 1905.
- SAPOGÉNILLE. — Migraine ophtalmique thyroïdienne. *Thèse de Paris*, 1913.
- SAVINI. — Sur le rôle de la glande thyroïde dans l'anaphylaxie. *Soc. Biol.*, 1915, t. LXXVIII, p. 193, et 27 janvier 1923.
— Traitement thyroïdien de l'anaphylaxie alimentaire. *Soc. Biol.*, 6 juin 1923.
- SCHVOSTEK et ZONDECK. — Morbus Basedowi und die Hyperthyreosen. *Berl. Spinger*, 1917, p. 334.
- SEDILLOT. — *L'asthme, uricémie respiratoire spasmodique d'origine hépatique*. Paris, Arnette, 1926.
- SZONDI et HAAS. — Prurit essentiel considéré comme symptôme de troubles pluriglandulaires. *Munch, mediz. Wochen.*, 21 av. 1922.
- WAELE (H. DE). — Glandes endocrines et anaphylaxie. *Arch. intern. de physiologie*, avril 1923.
- WALLERY-RADOT. — Rapport sur la pathogénie des migraines. — *Revue de neur.*, juin 1925.

VÉRON. — Migraine thyroïdienne. *Thèse de Lyon*, 1913.

WIDAL (F.) et ABRAMI (P.). — Asthme et hyperthyroïdisme. *Presse Méd.*, 31 mai 1924.

WIDAL (F.), ABRAMI (P.), et DE GENNES (L.). — Colloïdoclasie et glandes endocrines. *Presse Méd.*, 6 mai 1922.

WÖLFLE. — Die Aortendrüse und der Aortenknopf. *Wiener Med. Wochen.*, 1879.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5

PREMIÈRE PARTIE

De l'identité clinique de la Maladie du Sérum et des manifestations anaphylactiques.

CHAPITRE PREMIER. — <i>Début. — Evolution. — Etiologie.</i> . .	11
CHAPITRE II. — <i>Symptomalogie:</i>	14
I. — Réaction locale	15
II. — Réactions focales	16
III. — Réactions générales	20
Fièvre.	21
Arthropathies	23
Manifestations cutanées	27
Phénomènes cardio-vasculaires	36
Syndrome humoral	38
CHAPITRE III. — <i>Traitement</i>	41
<i>Conclusions de la première partie</i>	45

DEUXIÈME PARTIE

Objections à la conception de la nature anaphylactique de la Maladie du Sérum.

CHAPITRE PREMIER. — <i>Objections cliniques</i>	47
I. — Paralysies sériques	48
II. — Autres manifestations	51
CHAPITRE II. — <i>Objections pathogéniques</i>	56
CHAPITRE III. — <i>Théories diverses</i>	63
<i>Conclusions de la deuxième partie</i>	68

TROISIÈME PARTIE

Le facteur thyroïdien.

	Pages
CHAPITRE PREMIER. — <i>Thyroïde et anaphylaxie</i>	69
I. — Thyroïde et anaphylaxie expérimentale	72
II. — Thyroïde et anaphylaxie clinique	82
Asthme	83
Migraine	87
Urticaire	89
Crises nitritoïdes	91
CHAPITRE II. — <i>Thyroïde et Maladie du Sérum</i>	93
I. — Maladie du Sérum et troubles du fonctionnement thyroïdien	93
II. — Maladie du Sérum et manifestations cliniques thyroïdiennes	99
III. — Maladie du Sérum et médications thyroïdienne et antithyroïdienne	107
Hémato-éthyroïdine	107
Iode	108
Hémato-éthyroïdine et iode	109
Opothérapie thyroïdienne	110
IV. — Conclusions et essai d'interprétation pathogénique	112
<i>Conclusions de la troisième partie</i>	115
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	116
BIBLIOGRAPHIE	117

IMPRIMERIE LORRAINE, RIOT ET CIE, NANCY
